

Arzneimittel in der Umwelt

Stellungnahme

April 2007

Nr. **12**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Eigenschaften von Arzneimitteln.....	4
3	Arzneimittelverbrauch	9
3.1	Humanarzneimittel.....	9
3.2	Tierarzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe	12
4	Belastungssituation.....	16
4.1	Einträge in die Umwelt.....	16
4.1.1	Humanarzneimittel.....	19
4.1.2	Tierarzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe.....	20
4.2	Nachweis und Verhalten in der Umwelt.....	21
4.2.1	In aquatischen Systemen	21
4.2.2	In Böden	25
4.3	Risiken für die Umwelt.....	27
4.3.1	Wirkungen auf aquatische Ökosysteme	27
4.3.2	Wirkungen auf terrestrische Ökosysteme.....	38
4.3.3	Umweltrisikobewertung	40
4.3.4	Leitlinien zur Umweltrisikobewertung von Arzneimittelwirkstoffen	44
4.4	Risiken für die Gesundheit.....	47
4.4.1	Indirekte Exposition über das Trinkwasser.....	47
4.4.2	Antibiotikaresistenzen.....	48
4.5	Zusammenfassung der Belastungslage	51
5	Rechtliche Regelungen zum Schutz der Umwelt.....	54
5.1	Humanarzneimittel.....	55
5.2	Tierarzneimittel	56
5.3	Futtermittelzusatzstoffe.....	57
6	Maßnahmen zur Minderung der Belastungslage	58
6.1	Dokumentation des Wirkstoffverbrauchs und Monitoring	58
6.2	Humanarzneimittel.....	60
6.2.1	Verbrauchsmengen und Entsorgung.....	60

6.2.2	Abwasserreinigung.....	61
6.3	Tierarzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe.....	64
6.4	Rechtliche Regelungen zur Arzneimittelzulassung.....	69
7	Fazit und Empfehlungen.....	69
	Glossar.....	76
	Literatur.....	81

1 Einleitung

1. Der Einsatz von Arzneimitteln ist ein wesentlicher Bestandteil der modernen Medizin und trägt in erheblichem Maße zum in der Bundesrepublik Deutschland erreichten hohen Gesundheitsstandard bei. Dabei hat die Entwicklung insbesondere von Humanarzneiwirkstoffen in den vergangenen Jahrzehnten rasant zugenommen, wobei die Suche nach neuen Arzneistoff-Wirkungen neben den Problemen der unerwünschten Effekte und Fragen zur Verwendungssicherheit im Vordergrund stand. Arzneimittelwirkstoffe gehören hinsichtlich der Aufnahme und der Verteilung in Zellen sowie der Erzeugung biologischer Effekte am Warmblüter zu den am besten untersuchten Substanzen.

2. Den Fragen nach den Folgen eines Eintrages von Arzneimitteln in die Umwelt wurde bisher deutlich weniger Aufmerksamkeit zuteil. Anfang der 1970er-Jahre wurde das erste Mal der Eintrag von Arzneimittelwirkstoffen in die Umwelt untersucht (STOCK und REUPERT 2006). Aber erst mit dem Nachweis von Clofibrinsäure in Berliner Oberflächengewässern im Jahr 1994 erfolgte dann eine deutliche Intensivierung der Forschungsaktivitäten zu diesem Stoffrisiko (STAN et al. 1994). Inzwischen sind etwa 120 Arzneimittel in der Umwelt nachgewiesen worden. Die geringe Konzentration in den Gewässern lässt zwar kein Gesundheitsrisiko erwarten, Probleme ergeben sich vielmehr daraus, dass diese in einigen Regionen der Wasserversorgung dienen. Auch nach Aufbereitung werden Arzneimittel als Spurenstoffe im Trinkwasser gefunden, das dann die entsprechenden Reinheitsanforderungen nicht erfüllen kann.

3. Für viele der seit langem verwendeten Wirkstoffe fehlen Studien zu Langzeiteffekten in der Umwelt, daher ist es oftmals nicht möglich, eine methodisch angemessene Stoffrisikobewertung durchzuführen. Insgesamt ist das lückenhafte Wissen über das Umweltrisiko durch Arzneimittelinträge von lang in den Markt eingeführten Wirkstoffen angesichts der Datenfülle zur klinischen Wirkung umso erstaunlicher, als die für eine Beseitigung des Informationsdefizits durchzuführenden Studien einen vergleichsweise geringen Testaufwand erfordern. Einige in die Umwelt eingetragene Arzneimittelwirkstoffe wirken schädigend auf Organismen und haben Umweltfolgewirkungen, die in der Nutzen-Risiko-Abwägung zum Einsatz dieser Wirkstoffe oder in Maßnahmen zur Minderung des Eintrags in die Umwelt stärker gewichtet werden sollten. Zu Wirkstoffen, die punktuell in wirksamen Konzentrationen in die Umwelt eingetragen werden, gehören Mittel zur Schmerzbehandlung, Hormone zur Empfängnisverhütung oder Antibiotika.

4. Seit Entdeckung der bakterienwachstumshemmenden Wirkung von Penicillin und Entwicklung einer weit gefächerten Gruppe von Antibiotika haben bakteriell bedingte Infektionskrankheiten ihre Schrecken weit gehend verloren. Inzwischen ist aber zweifelsfrei belegt, dass mit der intensiven und breiten Verwendung von

Antibiotika die Zahl bakterieller Resistenzen deutlich zunimmt. Dieser Befund stellt perspektivisch ein ernst zu nehmendes Problem für die Gesundheit des Menschen dar. Nicht nur in Kliniken, sondern auch im Klärschlamm werden vielfach humanpathogene multiresistente Stämme gefunden und durch das Abwasser weitergetragen. Auch durch Antibiotika-Einsatz in der Behandlung von Tieren in der Landwirtschaft wird die Ausbreitung von resistenten Bakterien gefördert, die besonders bei Direktkontakt ein Gesundheitsrisiko für den Menschen darstellen können. Außerdem gelangen die wieder ausgeschiedenen Wirkstoffe über die Ausbringung von Wirtschaftdüngern auf die Böden. Angesichts des breiten Einsatzes von Antibiotika in der Human- und Tiermedizin und der Tatsache, dass eine Neuentwicklung von Antibiotika lange nicht in der benötigten Breite und Schnelligkeit möglich ist, müssen Maßnahmen zur Zurückdrängung des Problems multiresistenter Bakterienstämme ergriffen werden.

5. Nicht nur die oftmals nachgewiesenen sehr niedrigen Konzentrationen in den Umweltmedien sondern auch die Vielzahl sehr unterschiedlicher Arzneimittelwirkstoffe stellen die Umweltrisikobewertung vor eine große Herausforderung. Bei der Neuzulassung von Arzneimitteln findet eine Umweltrisikobewertung alleine für die beantragten neuen Arzneimittel statt, ohne strukturidentische oder verwandte, aber bereits zugelassene Präparate gegenüberstellen zu können. Die bestehenden Regelwerke können dieses Informationsdefizit nicht beseitigen. Mögliche Umweltfolgen werden aber durch die Summe aller für einen Effekt vergleichbar wirkenden Arzneistoffe getragen und daher liegt in der Bewertung nur der neu zugelassenen Wirkstoffe bereits eine verfahrensbedingte Verzerrung in der Wahrnehmung von Risiken.

Zur angemessenen Abschätzung der Umweltfolgewirkungen des Einsatzes von Arzneimitteln einschließlich schon länger zugelassener Wirkstoffe ist grundsätzlich eine differenzierende Problemanalyse notwendig. Einige Arzneistoffe sind im engen Sinne synthetisch, das heißt, sie kommen nicht in ähnlicher Struktur in der Natur vor. Sie haben eine oft hohe Wirkungsspezifität, zum Beispiel durch Beeinflussung von Körperfunktionen, die auf Menschen und einige Tierarten beschränkt sein können. Zudem sind die in die Umwelt eingetragenen Wirkstoffkonzentrationen oftmals viel zu gering, um den spezifischen Wirkungsmechanismus bei Organismen anzustoßen. Es kann deshalb erwartet werden, dass das Umweltrisiko gering ist. Dennoch können die vorhandenen Kenntnisse zur Wirkung am Warmblüter nicht ohne Abklärung der Effekte in etablierten ökotoxikologischen Labortests auf die Umwelt übertragen werden.

Einige, in großen Mengen verwendete synthetische Arzneimittelwirkstoffe, zum Beispiel das gegen Schmerzen und Entzündungen wirkende Ibuprofen, sind in ihrer Umweltrelevanz weit gehend unbekannt. Hier besteht dringender Bedarf nach der Bereitstellung entsprechender Informationen zur Umweltrisikobewertung.

Wiederum andere Arzneimittelwirkstoffe sind weit gehend naturidentisch, zum Beispiel herzwirksame Glykoside, Taxane, Podophyllotoxine, Antibiotika, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass sie für die Ökosysteme weniger problematisch sind, weil Anpassungsmechanismen oder schnelle Abbaubarkeit vorliegen. Es ist dennoch ungeklärt, welchen umweltrelevanten Effekt das Einbringen dieser naturidentischen Strukturen in Umweltmedien hat, in denen sie nicht natürlich oder nur in viel geringeren Konzentrationen vorkommen.

6. Humanarzneimittel werden aufgrund ihres breiten Anwendungsprofils aus multiplen Quellen mehr oder weniger ständig freigesetzt und gelangen in das Abwasser. Einige erreichen weit gehend ungehindert die Oberflächengewässer, weil sie während der Kläranlagenpassage nur ungenügend entfernt werden können. Dies wird am Beispiel der Umweltrelevanz der Hormone aus Mitteln zur Empfängnisverhütung besonders deutlich. Andere Beispiele sind Wirkstoffe aus der Gruppe der Schmerzmittel, der Antibiotika, der Röntgenkontrastmittel oder der Mittel zur Behandlung von Krampfleiden. Die in der Umwelt gefundenen Arzneimittel stimmen nicht unbedingt mit den verordnungstärksten Wirkstoffen innerhalb einer Behandlungsgruppe überein. Auch die Anzahl der bislang in Gewässern nachweisbaren Arzneimittel ist sehr viel geringer als die Anzahl der häufig verwendeten Arzneimittel. Das Spektrum der am Klärschlamm sorbierten Arzneimittel ist relativ klein, weil viele in das Abwasser verfrachtete Arzneimittel in der Wasserphase verbleiben. Nach den bestehenden Erkenntnissen ist mit populationsrelevanten Effekten im Ökosystem in erster Linie dort zu rechnen, wo relativ hohe Stoffkonzentrationen in die Umwelt gelangen, wie in unmittelbarer Nähe zu Kläranlagenabläufen oder regelmäßig mit belastetem Wirtschaftsdünger beaufschlagten landwirtschaftlichen Flächen.

7. Bereits jetzt ist absehbar, dass es in bestimmten Bereichen aus Gründen der Vorsorge angebracht ist, die Stoffeinträge in stärkerem Maße als bisher zu reduzieren. Die zunehmend sensitiveren Techniken zur Bestimmung der Wasser- und Bodenqualität haben dazu beigetragen, dass Arzneimittelwirkstoffe in ihrer Verbreitung in der Umwelt immer besser dokumentierbar sind. Die Belastung der Böden über die Anwendung von mit Arzneimitteln aus der Tierbehandlung kontaminierten Wirtschaftsdüngern erfolgt periodisch in unterschiedlichen Zeitabständen. Es fehlen aber beurteilungsrelevante Daten, um die Umweltfolgen dieses Eintrags abzuschätzen. Im Sinne des Bodenschutzes stellt sich daher die Frage, mit welchen Maßnahmen der Austrag von Arzneimittelwirkstoffen über Wirtschaftsdünger wirksam und im Aufwand vertretbar vermindert werden kann.

2 Eigenschaften von Arzneimitteln

Definitionen von Arzneimitteln

8. Traditionell werden Arzneimittel verwendet, um Krankheitsfolgen abzumildern und Heilung zu fördern. Mit dem Fortschritt in der Entwicklung medizinischer Technologien ist als weiterer Anwendungsbereich die Erkennung von krankhaften Zuständen (z. B. durch die Verwendung von Röntgenkontrastmittel) hinzugekommen. Nach Aufklärung von Krankheitsursachen ist es in einigen Fällen sogar möglich, durch vorsorgliche Gabe von Arzneimitteln die Entwicklung von Krankheiten zu verhindern oder in der Schwere zu mildern. Arzneimittel werden daher an erkrankten oder gesunden Menschen angewandt, um Körperfunktionen oder seelische Zustände zu beeinflussen. Aufgrund der großen Übereinstimmung in grundlegenden Körperfunktionen zwischen Mensch und physiologisch hoch entwickelten Tieren werden viele Arzneimittel auch zur Behandlung von Haus-, Nutz- oder Zootieren eingesetzt. Wichtige gemeinsame Einsatzgebiete zwischen Mensch und Tier sind beispielsweise Mittel zur Behandlung von Schmerzzuständen oder Entzündungen sowie Antibiotika. Da einige Erkrankungen nur bestimmte Tierarten, aber nicht den Menschen betreffen, sind einige Arzneimittel nur für die Anwendung am Tier geprüft und auch nur für diesen Zweck zugelassen, beispielsweise Antiparasitika zur Behandlung von Huftieren. Für einige Arzneimittel, die aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Wirkungsverhältnisses keine Zulassung für die Anwendung am Menschen mehr haben, ist die Anwendung am Tier weiterhin gestattet. Was die Umweltproblematik angeht, unterscheiden sich die beiden genannten Anwendungsbereiche sehr deutlich in Bezug auf die Eintragspfade der Wirkstoffe, die Schwerpunkte der Belastungen und den zeitlichen Verlauf der Kontaminationen (s. Tz. 27 ff.). In der Tierhaltung werden Arzneimittel nicht nur zu Therapie Zwecken am erkrankten Individuum, sondern auch prophylaktisch zur Gesunderhaltung des gesamten Bestandes und – allerdings zunehmend eingeschränkt – als Futtermittelzusatzstoff verwendet. Die rechtlichen Regelungen zur Gewährleistung einer sicheren Verwendung von Arzneimitteln müssen aufgrund der speziellen Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen den drei Bereichen

- Einsatz beim Menschen,
- Einsatz beim erkrankten Tier oder bei drohender Erkrankung und
- Einsatz als Futtermittelzusatzstoff in der Tierhaltung mit der Möglichkeit eines Eintrags in Nahrungsmittel

unterscheiden (s. Kap. 5).

Der Vertrieb und der Einsatz von Arzneimitteln bedürfen der Zulassung mit genauer Angabe des Anwendungszwecks (Indikation). Derzeit sind mehr als 3 000 Wirkstoffe als Arzneimittel zugelassen, die in mehr als 9 000 Fertigpräparaten in den Verkehr gebracht werden. Die Anforderungen an die Evaluierung von Arzneimittelwirkungen und an die Nutzen-Risiko-Abwägung sind im Arzneimittelgesetz (AMG) niedergelegt. In der Bundesrepublik dürfen verschreibungspflichtige Arzneimittel nur von Apotheken an Patienten und Ärzte abgegeben werden und daher wäre für diesen Sektor die insgesamt abgegebene Wirkstoffmenge ermittelbar. Einige frei zugängliche Präparate werden aber zunehmend im Einzelhandel angeboten oder im Internet-Warenverkehr für die Selbstmedikation erworben. Diese Mengen wären in der Bilanz der von Apotheken abgegebenen Arzneimittel nicht enthalten. Zudem gibt es eine Überlappung im Stoffspektrum zu einigen frei zugänglichen Nahrungsergänzungsmitteln, die in der Bilanz ebenfalls verloren gingen.

Klassifikation von Arzneimitteln

9. Die zugelassenen Arzneimittel stellen eine sehr heterogene Gruppe dar, die sowohl synthetisch erzeugte Moleküle, Pflanzen- und Bakterienextrakte, Metalloxide, metall-organische Verbindungen, Blutbestandteile als auch Bestandteile aus Viren umfassen. Einige Bestandteile sind in Organismen und in der Umwelt sehr kurzlebig, zum Beispiel Blutpräparate, andere sind per se nicht abbaubar, zum Beispiel Metalle. Eine Übersicht über Arzneimittel wird durch Klassifizierung hergestellt. Dabei sind auch die verschiedenen Strömungen in der Entwicklungsgeschichte von Arzneimitteln abgebildet. Die ältesten noch in Gebrauch befindlichen synthetischen Arzneimittel, wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure, werden nach dem Arzneimittelwirkbild, aus dem sich die Indikation ableitet, klassifiziert. Nach dem Anwendungszweck klassifizierte Arzneimittel sind beispielsweise Mittel zur Behandlung von Schmerzzuständen (Analgetika) wie Acetylsalicylsäure und Paracetamol, Mittel zur Behandlung von nicht bakteriellen Entzündungserkrankungen (Antiphlogistika), Mittel zur Behandlung von Krampfleiden (Antiepileptika), Mittel zur Behandlung von Bluthochdruck (Antihypertensiva oder Antihypertonika) oder Mittel zur Behandlung von hohem Blutzuckerspiegel (Antidiabetika). Viele der lang etablierten Arzneimittelwirkstoffe (z. B. Acetylsalicylsäure und Paracetamol) sind in ihrem klinischen Bild und dem Nutzen-Risiko-Profil gut bekannt, haben aber einen unspezifischen breiten beziehungsweise teilweise immer noch nicht bekannten Wirkmechanismus.

10. Später entwickelte Arzneimittelwirkstoffe wurden aufgrund der zellulären Angriffsmechanismen beschrieben, aus denen sich dann ebenfalls die Hauptindikation ableitet. Dazu gehören zum Beispiel Mittel mit Angriff am Adrenozeptor (Rezeptoren im sympathischen innervierten Gewebe, die physiologisch durch die natürlichen Überträgerstoffe Adrenalin und Noradrenalin angesprochen werden), Unterform β_2 , die

als erregende Mittel zur Beseitigung von Atemwegswiderstandserhöhung bei Asthmaerkrankungen oder zur Minderung der Wehenbereitschaft in der Schwangerschaft eingesetzt werden (so genannte β 2-Mimetika oder β 2-Adrenozeptoragonisten). Als am Adrenozeptor, Unterform β 1, hemmende Mittel sind sie zur Behandlung von Bluthochdruck oder als Mittel zur Verhinderung von Angina pectoris-Anfällen im Gebrauch (so genannte β 1-Blocker oder β 1-Adrenozeptor-Antagonisten). Oftmals entscheiden kleine Modifikationen an der molekularen Struktur zwischen fördernder oder hemmender Beeinflussung von Körperfunktionen. Ein anderes Beispiel ist der Folsäure-Antagonist Methotrexat, der in Abhängigkeit von der Konzentration (Tumor-)Zellwachstum hemmt aber auch entzündungshemmend wirkt, weil die Beweglichkeit und Funktion von weißen Blutzellen (Leukozyten) durch Methotrexat eingeschränkt wird. Bei gleichem Wirkmechanismus kann die Indikation zwischen höherer und niedrigerer Konzentration daher breit gefächert sein.

11. In jüngerer Vergangenheit wird in der Arzneimittelentwicklung die Struktur-Wirkungsbeziehung modelliert und zum Design von neuen Wirkstoffen herangezogen. Hierzu gehören unter anderem Arzneimittel mit Wirkung auf das Immunsystem, Arzneimittel mit Wirkung auf die Serotonin-Rückaufnahme, Arzneimittel mit Wirkung auf den Fettsäurestoffwechsel oder Arzneimittel mit Wirkung auf spannungsabhängige Ionenkanäle. Arzneimittelwirkstoffe, die in dieser Tradition entwickelt wurden, werden oftmals aufgrund der Strukturmerkmale klassifiziert, zum Beispiel Statine, Fibrate, Chinolone.

Wirkqualitäten von Arzneimitteln

12. In einer Verallgemeinerung kann festgestellt werden, dass spät entwickelte Arzneimittel eine weit gehend bekannte Interaktion mit spezifischen Zielstrukturen in Zellen und Geweben aufweisen und hinsichtlich ihres Arzneimittelwirkbildes relativ spezifische und krankheitsorientierte Wirkmechanismen aufweisen. Einige Wirkprinzipien sind dabei organismusübergreifend allgemein gültig, während andere eine ausgesprochene Speziespezifität unter Umständen sogar Krankheitsspezifität haben. Hinsichtlich des Arzneimittelwirkbildes mit unerwünschter Wirkung muss daher zwischen spezifischen, das heißt mit dem erwünschten Mechanismus verbundenen Effekten und unspezifischen, das heißt nicht mechanistisch vorhersehbaren Effekten unterschieden werden.

Der Gebrauch von Arzneimitteln kann daher in Abhängigkeit von in den Abwasser- und Abfallpfad eingetragenen Mengen und der Persistenz der Arzneimittelwirkstoffe und ihrer Folgeprodukte in Umweltmedien große Relevanz für Ökosysteme haben. Auch hier muss die Sicherheitsprüfung mit Nutzen-Risiko-Abwägungen zwischen prognostizierbaren und nicht prognostizierbaren Wirkungen unterscheiden. Die nicht

prognostizierbaren Wirkungsendpunkte können nur durch Screening-Untersuchungen erfasst werden. Nach erfolgreicher Etablierung eines neuen Arzneimittelwirkbildes werden die klinisch erfolgreichen Leitsubstanzen in der Regel weiter modifiziert, und es ergibt sich für Folgewirkstoffe oft eine höhere Wirksamkeit. Damit können strukturverwandte Arzneimittelwirkstoffe mit weit gehend übereinstimmendem klinischem Wirkbild bis zu zwei Zehnerpotenzen in der klinisch erforderlichen Dosis abweichen. Beispiele für eine substantielle Steigerung der Arzneiwirkstoff-Effizienz sind jüngere im Vergleich zu älteren Benzodiazepinen, die jüngeren Histaminrezeptor-Typ-2-Blocker (Magensäuresekretionshemmer) oder H^+/K^+ -ATPase Hemmstoffe, die Protonenpumpenhemmer (Magensäuresekretionshemmer). Dies kann mit einer Verminderung unspezifischer und unerwünschter Wirkungen einhergehen. Es erschwert aber auch den chemisch-analytischen Nachweis einer biologisch wirksamen Struktur in Körperflüssigkeiten oder Umweltmedien.

Strukturen von Arzneimitteln

13. Einige Arzneimittelwirkstoffe werden aus natürlichen Quellen, zum Beispiel Pflanzen oder Bakterienkulturen, gewonnen und zum Teil nur geringfügig semisynthetisch verändert. Dabei macht man sich zunutze, dass in der Natur herausragend biologisch wirksame Wirkstoffe vertreten sind, die sehr komplexe Molekülstrukturen aufweisen. Beispiele hierfür sind die am Herzen wirksamen Glycoside, Podophyllotoxine oder Taxane, die als Hemmstoffe für (Tumor-)Zellwachstum eingesetzt werden, oder Antibiotika, die als Hemmstoffe für Bakterienwachstum unverzichtbar geworden sind. Die bei der antibakteriellen Therapie früher gebräuchliche Unterscheidung zwischen aus Bakterienkulturen isolierten Wirkstoffen (Antibiotika im klassischen Sinne) oder vollständig synthetisch gewonnenen Wirkstoffen (antibakteriellen Chemotherapeutika, z. B. Sulfonamide) ist inzwischen weit gehend aufgegeben worden. Der technologische Kunstgriff bei der Antibiotikaherstellung aus Kulturen besteht dabei vor allem in der Isolierung und Anreicherung der Wirkstoffe. Für die Natur neuartige Substanzen werden dabei nicht erzeugt.

14. Für die Bewertung der Umweltrelevanz ergibt sich insbesondere für den Antibiotikaeinsatz eine besondere Konstellation. Das grundlegende Wirkprinzip ist in der Wachstumskonkurrenz zwischen Bakterienstämmen in natürlicher Umgebung durchaus vertreten. Der therapeutisch erwünschte Effekt, das Abtöten oder die Wachstumshemmung eines Mikroorganismus, um den Makroorganismus Mensch oder Tier am Leben zu erhalten, kann mit Wirkungen in der Umwelt verbunden sein. Letztere stellen zusammen mit der Exposition das eigentliche Umweltrisiko dar. Mit dem Antibiotikaeinsatz werden wirkstoffresistente Keime erzeugt, die ihrerseits das Keimspektrum im Abfallpfad sensitiv stören können, zum Beispiel in der bakteriellen

Reinigungsstufe der Kläranlagen oder sekundär zu Probleminfektionen von Mensch und Tier führen können. In intensivmedizinischen Einrichtungen sind multiresistente Problemkeime ohne wirksame Behandlungsoption bereits wiederholt beobachtet worden. Trotz stark aufgefächertem Spektrum an antibakteriell wirksamen Arzneimitteln mit hochspezifischen Mechanismen wird das Problem der vielfach resistenten humanpathogenen Keime immer drängender, zum Beispiel in der Behandlung der Tuberkulose (Abschn. 4.4.2).

Besonderheiten der Fertigpräparate

15. Durch den Apotheker hergestellte Rezepturen sind inzwischen Raritäten geworden und beschränken sich oft auf die Herstellung von Dermatika oder das Anmischen von gebrauchsfertigen Lösungen aus Tumorhemmstoffen. Die gebräuchlichen Arzneimittel sind in der Regel Fertigpräparate, die neben dem eigentlichen Arzneiwirkstoff eine große Anzahl an Füll-, Hilfs- und Kennstoffen umfassen, die das Produkt hantierbar, sicher anwendbar, identifizierbar und lagerfähig machen. Im Fertigpräparat stellt der Arzneiwirkstoff in aller Regel den quantitativ unbedeutendsten Anteil dar. Die pharmazeutische Technologie ist ausgereift, und die für die Arzneimittelherstellung zugelassenen Hilfsstoffe sind im Europäischen Arzneibuch bzw. im dort enthaltenen Deutschen Arzneibuch (DAB) niedergeschrieben.

Die verwirrende Vielfalt an Fertigpräparaten aus einem gemeinsamen Arzneiwirkstoff kann durch eine sinnvolle Auffächerung der individuell benötigten Einzeldosis oder der unterschiedlichen Zufuhrwege begründet sein. Sie kann aber auch dadurch zustande kommen, dass für diesen Arzneiwirkstoff kein Patentschutz mehr besteht und pharmazeutische Unternehmen ein zusätzliches Fertigpräparat vermarkten möchten. Die Prüfung auf Zulassung hängt dann ausschließlich vom Beleg der pharmazeutisch-technologischen Qualität des Produktes ab, da die Belege über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für diesen Wirkstoff bereits erbracht wurden. Es ist nicht Gegenstand des Zulassungsprozesses, den Bedarf an einer weiteren Auffächerung des Marktangebotes zu prüfen. Die Sicherheitsprüfung für umweltrelevante Endpunkte wird durch diesen Umstand allerdings oft ganz empfindlich berührt, denn eine Übersicht über tatsächlich verkaufte und eingenommene Mengen ist dann praktisch nicht mehr zu bekommen.

Nachforderungen zum Schließen von Datenlücken bei umweltrelevanten Prüfungen für bereits zugelassene Präparate sind ausgeschlossen, weil es keinen hauptverantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer gibt, der dafür in die Pflicht genommen werden könnte. Diese Situation trifft für sehr viele der lange eingeführten so genannten Altarzneimittel zu, die bereits 1978 vor Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes auf dem Markt waren, und für die, bei der Prüfung in der

Nachzulassung ein gegenüber Neuzulassungen modifizierter Datenumfang zu erbringen war. Die Datenlage der mengenmäßig in der Anwendung führenden Arzneimittelwirkstoffe ist bezüglich umweltrelevanter Daten insgesamt außerordentlich heterogen und die Möglichkeiten der Aufsichtsbehörde, hier gezielt nachfordern zu können, sind zu schwach.

3 Arzneimittelverbrauch

3.1 Humanarzneimittel

16. In Deutschland sind etwa 9 450 Arzneimittelpräparate mit circa 3 000 verschiedenen Wirkstoffen zur Anwendung beim Menschen zugelassen (BPI et al. 2006), wobei der jährliche Umsatz an Arzneimittelwirkstoffen etwa 31 000 t beträgt. Von den etwa 3 000 Wirkstoffen wurden 111 aufgrund der Verkaufsmengen und nach den Ausschlusskriterien der EMEA (European Medicines Agency – Europäische Arzneimittelagentur) für eine Umweltrisikobewertung als potenziell umweltrelevant eingestuft (HUSCHEK und KRENGEL 2003). Im Folgenden sind die Verbrauchsmengen und die prozentualen Ausscheidungsraten der wichtigsten Vertreter dieser 111 Wirkstoffe aufgeführt (Tab. 1). Dabei ist das Antiphlogistikum Ibuprofen der Wirkstoff, der in den höchsten Mengen eingesetzt wird. Allerdings wird nach Einnahme des Medikaments nur etwa 1 % der Dosis unverändert ausgeschieden. Über die Umweltrelevanz der verbleibenden 99 % des Wirkstoffes, die in veränderter Form in die Umwelt gelangen, ist so gut wie nichts bekannt. Weitere Wirkstoffe mit einem Jahresverbrauch von mehr als 50 t sind das Schmerzmittel Metamizol, das Antibiotikum Sulfamethoxazol, das Antiepileptikum Carbamazepin und das Antiphlogistikum Diclofenac sowie das Antihypertonikum Metoprolol.

Eine Risikoabschätzung auf der Basis von Jahresverbrauchsmengen stößt schnell an interpretatorische Grenzen. Metoprolol ist beispielsweise ein Vertreter von mehr als 20 strukturverwandten und im Sinne der erwünschten Wirkungsmechanismen gleichartigen Arzneimittelwirkstoffen. Die therapeutisch wirksame Dosis unterscheidet sich dabei um den Faktor 5 bis 10. Der Anteil nach Einnahme unverändert ausgeschiedener Arzneimittelwirkstoffe schwankt in dieser Gruppe zwischen 20 und 90 %. Die Umweltrelevanz von Arzneimittelwirkstoffen kann daher nur nach angemessener Gruppierung verlässlich beurteilt werden.

17. Die Antibiotika sind eine in Bezug auf ihre mögliche Wirkung im Ökosystem (s. u.) und die jährliche Verbrauchsmenge durchaus wichtige Wirkstoffgruppe. Ungefähr zwei Drittel der in Europa eingesetzten Antibiotikamengen kommen in der Humanmedizin zum Einsatz (FEDESA 2001). Dabei werden etwa 75 % der eingesetzten Wirkstoffe intakt, das heißt als wirksame Muttersubstanz, wieder ausgeschieden (HUSCHEK und KRENGEL 2003; KÜMMERER und HENNINGER 2003).

Tabelle 1

**Verbrauchsmengen für Humanarzneimittelwirkstoffe in Deutschland
für das Jahr 2001**

Arzneimittelwirkstoff bzw. Indikationsgruppe*	CAS.-Nr.	Jährliche Verbrauchsmenge in kg	Unveränderte Ausscheidung in % der Dosis
Analgetika (Schmerzmittel)			
Metamizol	68-89-0	64 400	0 (nur Metabolite)
Phenazon	60-80-0	24 850	5
Propyphenazon	479-92-5	24 180	2
Codein	76-57-3	9 700	70
Morphin	57-27-2	880	10
Antirheumatika und Antiphlogistika (zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen)			
Ibuprofen	15687-27-1	344 880	1
Diclofenac	15307-86-5	85 800	70
Indometacin	53-86-1	3 700	30
Ketoprofen	22071-15-4	1 613	10
Piroxicam	36322-90-4	724	5
Meclofenaminsäure	644-62-2	n. b.	n. b.
Antitussiva und Expektorantien (zur Behandlung von Husten, Erkältungskrankheiten, Bronchitis etc.)			
Ambroxol	18683-91-5	14 470	6
Codein	76-57-3	s.o.	s.o.
Dihydrocodein	125-28-0	1 245	40
Hydrocodon	125-29-1	8	40
Bronchospasmolytika und Antiasthmatika (zur Behandlung von chronischer Bronchitis und Asthma)			
Salbutamol	18559-94-9	414	80
Terbutalin	23031-25-6	118	60
Fenoterol	13392-18-2	72	50
Clenbuterol	37148-27-9	1	90
Antibiotika (zur Behandlung bakterieller Infektionen), (Penicilline wurden aufgrund ihrer schnellen Abbaubarkeit nicht mit aufgeführt)			
Sulfamethoxazol	723-46-6	53 600	33
Doxycyclin	564-25-0	24 180	2
Ciprofloxacin	85721-33-1	17 973	45
Clindamycin	18323-44-9	16 100	30
Trimethoprim	738-70-5	11 426	80

Roxythromycin	80214-83-1	9 550	60
Clarithromycin	81103-11-9	7 159	35
Norfloxacin	70458-96-7	4 724	70
Ofloxacin	82419-36-1	2 280	95
Oxytetracyclin	79-57-2	2 020	n.b.
Tetracyclin	60-54-8	1 530	n.b.
Spiramycin	8025-81-8	300	25
Chloramphenicol	56-75-7	202	10
Chlortetracyclin	57-62-5	99	n.b.
Antihypertonika (Betarezeptorenblocker, zur Bluthochdruckbehandlung)			
Metoprolol	37350-58-6	93 000	10
Sotalol	3930-20-9	26 600	90
Atenolol	29122-68-7	13 500	90
Propranolol	525-66-6	3 900	5
Bisoprolol	66722-44-9	2 914	50
Antiepileptika (zur Behandlung von Epilepsien)			
Carbamazepin	298-46-4	87 600	30
Psychopharmaka (zur Behandlung von psychischen Störungen)			
Diazepam	439-14-5	1 107	30
Zytostatika (hemmen das Zellwachstum, zur Behandlung von Leukämien, Krebs und Tumoren)			
Cyclophosphamid	50-18-0	385	7
Ifosfamid	3778-73-2	170	50
Hormone (u. a. Kontrazeptiva)			
17 α -Ethinylöstradiol	57-63-6	50	85
<ul style="list-style-type: none"> • * Es wurden die aufgrund ihrer Verbrauchsmenge und ihrer inhärenten Eigenschaften (wie Persistenz und Wirksamkeit) als besonders umweltrelevant eingestuftem Arzneimittelwirkstoffe bzw. -wirkstoffgruppen ausgewählt • CAS-Nr. – Chemical Abstract Service – internationaler Bezeichnungsstandard für chemische Stoffe • n.b. – nicht benannt 			
SRU/Stellungnahme Nr. 12–2007/Tab. 1; Datenquelle: HUSCHEK und KRENGEL 2003			

3.2 Tierarzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe

18. In Deutschland werden etwa 27 Mio. Schweine, 1,1 Mrd. Hühner, 13 Mio. Rinder und 2,6 Mio. Schafe sowie weitere quantitativ weniger bedeutende Tierarten zur Nahrungsmittelproduktion gehalten (Statistisches Bundesamt 2005b). Außerdem werden in Aquakulturbetrieben jährlich etwa 40 000 t Fisch – im Jahr 2004 waren es 41 645 t insgesamt, davon 21 600 t Regenbogenforellen und 16 000 t Karpfen – produziert. Dabei erfolgt die Fischproduktion in erster Linie in der Teichwirtschaft mit einer Gesamtteichfläche von circa 40 000 ha. Technische Haltungssysteme (Becken mit geschlossenem Wasserkreislauf), (Jahresproduktion 2003: 509 t) wie auch marine Aquakultur spielen dagegen nur eine ganz untergeordnete Rolle (BMVEL 2005). Hinzu kommen noch eine große Anzahl von Hobby- bzw. Haustieren (alleine ca. 7,5 Mio. Katzen und 5,3 Mio. Hunde), (IVH 2006). Was den Arzneimitteleinsatz betrifft, unterscheiden sich Haustiere sehr deutlich von Nutztieren, da sie nicht in Massen gehalten werden und bei ihnen somit das Risiko von Infektionen geringer ist. Außerdem weisen sie meist ein erheblich geringeres Körpergewicht auf, weshalb hier kleinere Wirkstoffmengen angewendet werden. Zum Erhalt der Gesundheit von Nutz- und Haustieren ist ein verantwortungsvoller Einsatz von Arzneimitteln unumgänglich.

19. Auf der Grundlage von Panelerhebungen, basierend auf einer Stichprobe von 750 Tierarztpraxen, die repräsentativ über die Bundesrepublik verteilt sind, wurden vom Bundesverband für Tiergesundheit (BVT) für das Jahr 2003 Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln für Deutschland abgeschätzt (Tab. 2), (SCHNEIDERER 2004). Erfasst wurden ausschließlich von Veterinärmedizinern bezogene Arzneimittel. Ausgenommen sind somit Verkäufe über öffentliche Apotheken, die aber nach Aussage der Studie nur eine sehr geringe Menge des gehandelten Volumens ausmachen. Quantitativ an erster Stelle stehen die Antiinfektiva (alle antibakteriell wirkenden Substanzen) mit 668,8 t beziehungsweise 70 % der Gesamtmasse (s. Tab. 2). Im Vergleich dazu wird der Verbrauch von Antibiotika für humanmedizinische Zwecke von HUSCHEK und KRENGEL mit etwa 500 t im Jahr angegeben (2003). 98 % der antibiotischen Wirkstoffe in der Veterinärmedizin werden für die Behandlung von Schweinen und Geflügel eingesetzt, die verbleibenden 2 % entfallen auf sonstige Arten. Die mengenmäßig wichtigste Wirkstoffgruppe sind die Tetracykline, gefolgt von den Sulfonamiden und Aminoglykosiden (THIELE-BRUHN et al. 2003; UNGEMACH 2000).

20. Antibiotika werden Tieren aus unterschiedlichen Gründen verabreicht: zum Zweck der Therapie von erkrankten Tieren und prophylaktisch zum Schutz vor Erkrankungen. Weitere Verwendungen, die aber in den letzten Jahren zunehmend eingeschränkt wurden, sind die als Wachstums promotoren und zur Steigerung der Nahrungsverwertung. Bereits in den Jahren 1997 bis 1999 konnte in Europa ein

erkennbarer Rückgang des Einsatzes von Antibiotika als Leistungsförderer verzeichnet werden, was wahrscheinlich mit dem schrittweisen Verbot dieses Anwendungszwecks zusammenhängt. Seit dem 01.01.2006 sind keine Antibiotika mehr als Futtermittelzusatzstoffe in der Europäischen Union (EU) zugelassen (Tz. 92).

Sehr auffällig ist allerdings, dass im Vergleich zum Jahr 1997 der Verbrauch therapeutischer Antibiotika in der EU im Jahr 1999 um 12 % angestiegen ist, wobei sich die Tierbestände im gleichen Zeitraum nicht wesentlich verändert haben (FEDESA 2001). Eine ähnliche Entwicklung konnte auch in Dänemark beobachtet werden, wo mit dem phasing-out von Antibiotika in Futtermitteln eine Zunahme der medizinischen Verwendung einher ging (KJELDSEN 2002). Die Entwicklung für Deutschland kann derzeit nicht beurteilt werden, da zum einen der Gesamtverbrauch der Antibiotika nicht eindeutig den Verwendungszwecken zuzuordnen ist. Zum anderen war bis zum 31.12.2005 der Zusatz von Antibiotika zu Futtermitteln zulässig.

21. Von den Mitteln zur Behandlung von Parasitenbefall im Magen-Darmtrakt (Endoparasitika) wird jährlich erheblich weniger verbraucht als von den Antibiotika (s. Tab. 2). Die Wirkstoffgruppen, bei denen ein sehr deutlicher Zuwachs im Vergleich zu einer früheren Erhebung für das Jahr 1998 zu beobachten ist, sind die Arzneimittel, mit denen sowohl Parasiten im Magen-Darmtrakt, zumeist Würmer, als auch Parasiten auf der Haut oder dem Haarkleid (z. B. Läuse) bekämpft werden können (Endektoparasitika). Diese Wirkstoffe besitzen eine breite Wirkspezifität und sie werden im Organismus nicht metabolisiert. Beides sind Eigenschaften, die auf eine hohe Umweltrelevanz hinweisen. Bei den nichtsteroidalen Antiphlogistika (synthetische Antirheumatika; Stoffe, die sowohl entzündungshemmend als auch schmerzlindernd wirken), zu denen Acetylsalizylsäure gehört, haben sich die Verbrauchsmengen im Jahr 2003 im Vergleich zu 1998 etwa verdoppelt. Allerdings hat der Gesamtwirkstoffeinsatz in diesem Zeitraum nur minimal zugenommen (SCHNEIDEREIT 2004).

Tabelle 2

Tierarzneimittelverbrauch in Deutschland im Jahr 2003

Wirkstoffgruppe	Einsatzmenge (t)
Antiinfektiva (Antibiotika)	668,8
Endoparasitika	31,3
Endektoparasitika	1,6
Ektoparasitika	13,5
– davon Nutztiere	9,4
– davon Haustiere	4,1
Hormone	0,67
Kardiaka (ACE-Hemmer, Herzglycoside u. ä.)	0,28
Nichtsteroidale Antiphlogistika	4,5
SRU/Stellungnahme Nr. 12–2007/Tab. 2; Datenquelle: SCHNEIDEREIT 2004	

22. Eine vom Umweltbundesamt durchgeführte Erhebung zum Arzneimitteleinsatz in der Intensivtierhaltung kommt zu etwas anderen Ergebnissen. Leider konnten in dieser Vorstudie nur 60 Veterinärmediziner befragt werden, weshalb die Hochrechnung für ganz Deutschland kein verlässliches Ergebnis liefert. Danach liegt der jährliche Antibiotikaverbrauch bei etwa 2 127 t, errechnet auf der Basis einer Umfrageerhebung zu den Verschreibungen für den Zeitraum April 2000 bis Juli 2001. Der Wert für die Antiparasitika ist mit 21,7 t (erfasst wurden 14 Wirkstoffgruppen) niedriger als das vom BVT ermittelte Ergebnis. Bei den sonstigen erfassten Wirkstoffen lag Acetylsalicylsäure mit 147,4 t an der Spitze.

23. In einer für das Land Brandenburg durchgeführten Studie erfolgte eine Erhebung des Arzneimittelverbrauchs in der Tierzucht für den Zeitraum von Juni 1998 bis Juni 1999 ebenfalls über eine Befragung von Veterinären. Allerdings wurden hier nur die Wirkstoffmengen erfasst, die sich aus den tierärztlichen Herstellungsaufträgen (mit dem Futter verabreichte Arzneimittel) ergaben. Die Gabe von Medikamenten über das Trinkwasser oder über Injektionen wurde nicht berücksichtigt. Die Auswertung zeigte, dass die Antibiotika den Hauptanteil der Wirkstoffe mit 6,62 t (69,9 %) ausmachten, gefolgt von Zinkoxid 2,78 t (29,4 %) als Futtermittelzusatzstoff. Der in den höchsten Mengen eingesetzte Einzelwirkstoff war Chlortetrazyklin mit 3,26 t (LUA 2002). Diese Studie ergab in ähnlicher Weise wie die der BVT eine Dominanz der Gesamtverordnungen bei der Tierart Schwein.

24. Die Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln in Deutschland werden im hohen Maße durch die Tierzucht zur Lebensmittelproduktion bestimmt. In der von HUSCHEK und KRENGEL (2003) im Auftrag des Umweltbundesamtes durchgeführten Untersuchung wurden Tierarzneimittelverbrauchsmengen für ausgewählte Teilbereiche erhoben, um so auch Daten für den Einsatz bei Heimtieren, in der Nutzfischproduktion

(= Zucht und Haltung zur Lebensmittelproduktion) und in der Zierfischzucht zu generieren. Demnach waren die im Kleintierbereich im Jahr 2000 eingesetzten quantitativ wichtigsten Wirkstoffe Isopropylalkohol (1,2 t), Cefalexin (1 t), Glycerol (0,6 t), Povidon-Jod (0,5 t) und Metamizol-Na (0,39 t). Alleine das in diesem Bereich mengenmäßig dominierende Arzneimittelspektrum weist auf einen Schwerpunkt der Behandlung in der Wundversorgung.

25. Für den Einsatz von Arzneimitteln in der Nutzfischproduktion liegt eine Datenerhebung für das Land Baden-Württemberg für das Jahr 2001 vor. Auf der Grundlage der dort erhobenen Daten wurden Verbrauchsmengen für ganz Deutschland hochgerechnet (HUSCHEK und KRENGEL 2003). In Deutschland sind derzeit nur zwei Arzneimittel für Nutzfische zugelassen. Es besteht aber die Möglichkeit, im Falle eines Therapienotstandes ein bei einer anderen lebensmittelliefernden Tierart zugelassenes Medikament umzuwidmen. Diese Umwidmung ist inzwischen aufgrund der geringen Rentabilität eines Zulassungsverfahrens bei den hiesigen niedrigen Nutzfischproduktionsmengen gängige Praxis geworden. Insgesamt ergibt sich ein Wirkstoffeinsatz von 391,13 kg und dies ausschließlich in der Forellenproduktion. In der Karpfenzucht werden aufgrund dortiger Besonderheiten so gut wie keine Pharmaka verwendet (HUSCHEK und KRENGEL 2003). Karpfen werden in der Regel in extensiver Teichwirtschaft mit geringer Besatzdichte gehalten. Außerdem sind sie erheblich unempfindlicher als Forellen, und es handelt sich um Friedfische, bei denen es deutlich seltener zu gegenseitigen behandlungsbedürftigen Verletzungen kommt. Dass keine Antibiotika in der Karpfenteichwirtschaft eingesetzt werden, konnte allerdings von anderen Autoren nicht geteilt werden. Danach werden insbesondere Jungkarpfen mit derartigen Wirkstoffen behandelt (persönl. Mitteilung Dr. Iris Fuchs, Forschungsinstitut für biologischen Landbau, 30.03.2006).

Bislang wurden nur Daten über mit dem Futter verabreichte Antibiotika erhoben, die damit direkt ins Gewässer eingebracht werden (s. Tab. 3). Nicht erfasst wurden beispielsweise äußerlich angewandte Substanzen zur Behandlung von Parasitenbefall oder Infektionen (so genannte Badebehandlungen). Eine Aussage über bei derartigen Therapien eingesetzten Wirkstoffmengen ist somit nicht möglich.

Tabelle 3

**Berechnete Verbrauchsmengen von in der Fischzucht
in Deutschland eingesetzten Arzneimitteln (2001)**

Wirkstoff	Menge (kg)
Trimethoprim	48,92
Sulfonamide	244,51
Amoxicillin	48,85
Chlortetracyclin	37,95
Erythromycin	7,18
Florphenicol	3,21
Enrofloxacin	0,51
SRU/Stellungnahme Nr. 12–2007/Tab. 3; Datenquelle: HUSCHEK und KRENGEL 2003	

26. HUSCHEK und KRENGEL (2003) haben ebenfalls grobe Abschätzungen für den Arzneimitteleinsatz in der Zierfischhaltung durchgeführt. Die mengenmäßig bedeutendsten Wirkstoffe sind nach Natriumchlorid mit 55 t die Antibiotika Nifurpirinol (3 t), Oxytetracyclin (1,6 t), Sulfonamide (1,1 t) und Chloramphenicol (1 t). Die Autoren weisen darauf hin, dass in diesem Anwendungsbereich große Mengen eingesetzter Wirkstoffe nicht legal erworben werden. Außerdem besteht hier ein besonders hohes Risiko der Falschdosierung, unpassender Therapiezyklen sowie Fehlern in der Anwendung, was sich allein schon in den unterschiedlichen Therapieempfehlungen der einschlägigen Literatur widerspiegelt. Nach diesen Daten werden in der Zierfischzucht deutlich größere Mengen Arzneimittel verbraucht als in der Nutzfischproduktion, wobei allerdings aufgrund des unüberschaubaren Marktes die abgeschätzten Verbrauchsdaten nicht sehr genau sein können (persönl. Mitteilung Dr. Iris Fuchs, Forschungsinstitut für biologischen Landbau, 30.03.2006).

4 Belastungssituation

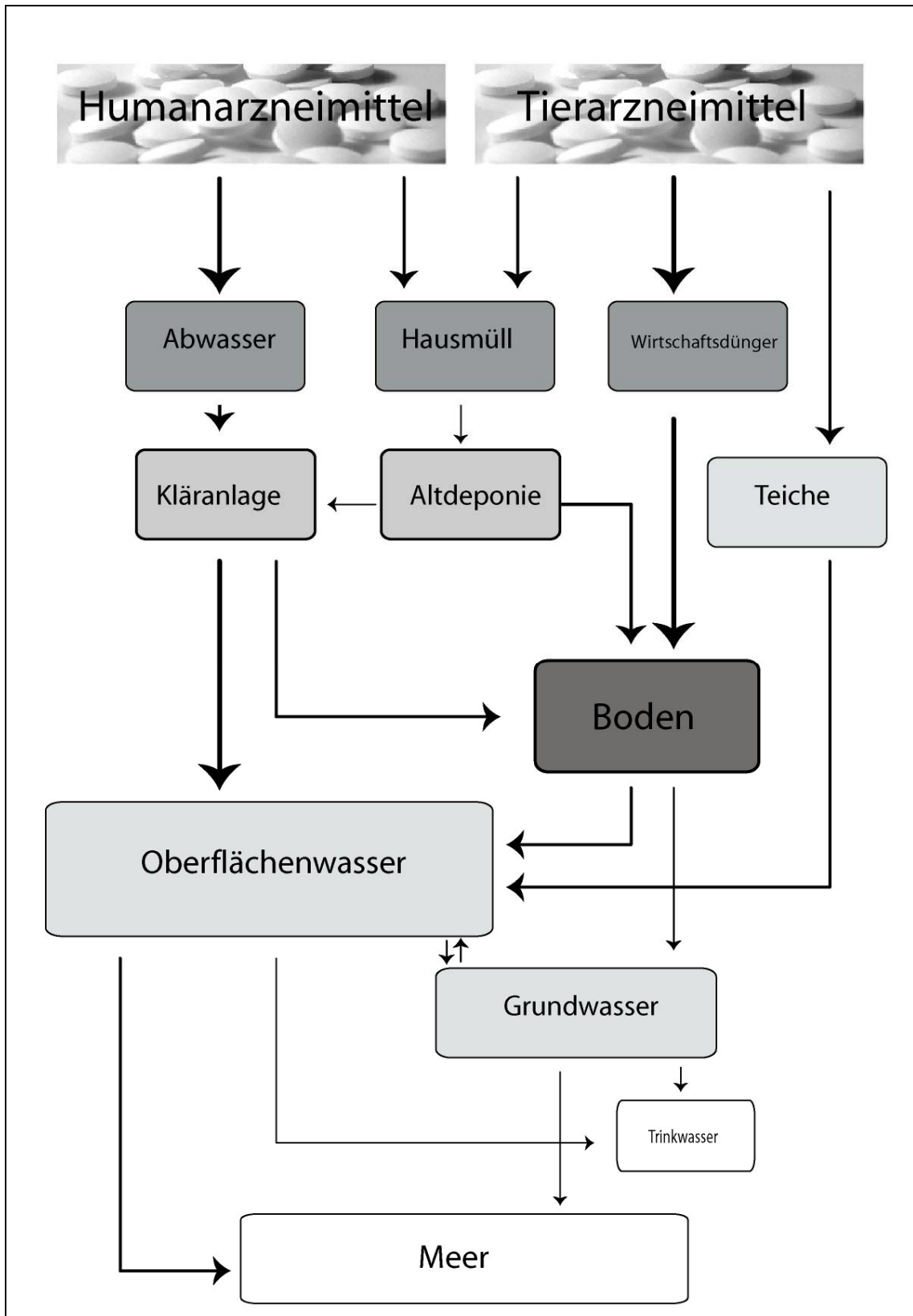
4.1 Einträge in die Umwelt

27. Aufgrund der rechtlichen Regelungen zur guten Herstellungspraxis, deutlichen Verbesserungen in der Abwasserreinigung und aufgrund des hohen Wertes einzelner Wirkstoffe, bei denen auch der Verlust von geringen Mengen kostspielig ist, sind die Emissionen von Arzneimitteln während der Produktion sehr gering. Nur im Fall von Unfällen kann es zu einer Freisetzung größerer Mengen von Arzneimittelwirkstoffen oder deren Zwischenprodukten kommen. Somit sind industrielle Punktquellen bei dem Eintrag von Arzneimitteln in die Umwelt nur von untergeordneter Bedeutung.

Der Haupteintrag von sowohl Tier- als auch Humanarzneimitteln erfolgt aufgrund der bestimmungsgemäßen Anwendung – bei der Behandlung, Erkennung und Verhinderung von Krankheiten – wobei die Wirkstoffe diffus in die Gewässer beziehungsweise auf die Böden gelangen. Medikamente können am Patienten entweder oberflächlich (topisch) aufgebracht oder in den Körper eingebracht werden. Ein substanzieller Anteil äußerlich aufgebrachter Medikamente wird über das Abwasser unverändert in die Umwelt eingetragen. Inkorporierte Medikamente können durch Stoffwechselprozesse (Metabolismus) im Molekül verändert werden bis hin zur vollständigen Mineralisierung. Ein Metabolismus von Arzneimitteln war oftmals Ausgangspunkt für unerwünschte Wirkungen am Menschen und daher wurde bei der Suche nach in der Therapie sicheren Arzneimitteln geachtet, dass diese wenig metabolisiert werden. Im Körper instabile Röntgenkontrastmittel haben beispielsweise durch Jodabspaltung zu problematischen Zwischenfällen am Patienten geführt und wurden zunehmend durch stabile Alternativen ersetzt, die schnell und unverändert aus dem Körper ausgeschieden werden (LfW 2004; LUA 2002; RÖNNEFAHRT et al. 2002). Inzwischen ist die Notwendigkeit einer Diagnostik mittels Röntgenkontrastmitteln durch andere weniger strahlenbelastende bildgebende Verfahren (Ultraschall, MRT, PET) zurückgedrängt.

Abbildung 1

Die Haupteintragspfade für Arzneimittel in die Umwelt



4.1.1 Humanarzneimittel

28. Der Haupteintrag von Humanpharmaka erfolgt über die bestimmungsgemäße Anwendung. Dabei gelangen die Wirkstoffe über die Ausscheidung mit dem Abwasser in die Kläranlage und werden entsprechend dem Grad der Elimination (Abbau und Sorption) in die Oberflächengewässer verfrachtet (Abb. 1). Von hoher Relevanz sind in diesem Zusammenhang Krankenhausabwässer, da diese besonders konzentrierte Wirkstoffmengen enthalten können (s. a. KÜMMERER 2004a). Außerdem gelangt eine durchaus relevante Menge nicht gereinigter Abwässer mit den darin enthaltenen Wirkstoffen durch undichte Kanalsysteme und Regenwasserabschlag ins Grundwasser bzw. in die Oberflächengewässer (IRMER et al. 2006). Über die Ausbringung von Klärschlämmen in der Landwirtschaft können zusätzlich Arzneimittelwirkstoffe in die Umwelt eingebracht werden.

29. Arzneimittelreste gelten in Deutschland als überwachungsbedürftige Abfälle, die der entsorgungspflichtigen Körperschaft zu überlassen sind. Getrennt gesammelte Arzneimittel sollten verbrannt werden (Bayerisches Landesamt für Umweltschutz 2004). Eine Entsorgung mit dem Hausmüll ist zwar zulässig, kann aber Ursache für Zwischenfälle sein und zu Umwelteinträgen führen. In jedem Fall ist die Entsorgung über Hausmüll, der verbrannt wird, einer Entsorgung über das Abwasser vorzuziehen. Eine gezielte Sammlung über Apotheken und Sondermüll-Sammelstellen hat den Vorteil, dass Arzneimittelreste anschließend durch Verbrennung zuverlässig zerstört werden. Umfrageergebnisse zufolge wird in Deutschland immer noch ein nicht unerheblicher Anteil des Gesamtvolumens an verkauften Medikamenten über den Hausmüll und die Toiletten beseitigt (ISOE 2006). Zytotoxische und zytostatische Altarzneimittel, die vor allem in Krankenhäusern anfallen, sind besonders überwachungsbedürftig und müssen getrennt entsorgt werden. Die Länderarbeitsgemeinschaft Abfall hat die Richtlinie über die ordnungsgemäße Entsorgung von Abfällen aus dem Gesundheitswesen veröffentlicht, die auch Empfehlungen zum Umgang mit Altarzneimitteln enthält (LAGA 2002). Arzneimittelreste, die über den Hausmüll entsorgt werden, gelangen aufgrund des Verbotes der Ablagerung von unvorbehandelten Siedlungsabfällen seit dem 01.06.2005 entweder in Abfallverbrennungsanlagen (rund 54 % aller beseitigten Siedlungsabfälle) oder in Mechanisch-Biologische oder Mechanisch-Physikalische Aufbereitungsanlagen (MBA) (s. a. Statistisches Bundesamt 2005a). Über den Verbleib von Arzneimittelresten in MBA gibt es keine Untersuchungen, sie können je nach Beschaffenheit der Verpackung und des Arzneimittels und je nach eingesetzter Technik in die zur Verbrennung bestimmte heizwertreiche oder mittelkalorische Fraktion (z. B. Tablettenverpackungen), in die zur Ablagerung bestimmte Fraktion (z. B. Glasflaschen) oder in das MBA-Abwasser gelangen.

In ungereinigten Deponiesickerwässern wurden Arzneimittelwirkstoffe in Konzentrationen ähnlicher Größenordnung gefunden wie in Kläranlagenzuläufen, für einige Wirkstoffe teilweise aber auch deutlich höhere Konzentrationen (nach Daten aus BLAC 2003). Altablagerungen und Hausmülldeponien ohne Sickerwassererfassung können somit lokal bedeutende Quellen für Arzneimitteleinträge in die Umwelt darstellen.

4.1.2 Tierarzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe

30. Der Hauptanteil der Tierarzneimittel wird in der landwirtschaftlichen Tiermast eingesetzt (BLAC 2003). Somit verläuft der wesentliche Eintragspfad über die Ausscheidungsprodukte der Tiere, welche wiederum als Wirtschaftsdünger (Gülle, Festmist) auf die Felder aufgebracht werden. Während der Lagerung oder Behandlung (Kompostierung, Vergärung) der Wirtschaftsdünger können Wirkstoffe abgebaut oder an organischer Substanz sorbiert werden. Wesentliche Einflussfaktoren sind Lagerdauer, Temperatur, Lichteinwirkung, pH-Wert, Komplexbildungsvermögen und Sorptionsverhalten (KTBL 2005). So ging beispielsweise die Tetrazyklinkonzentration in Hähnchenfestmist nach dreimonatiger Lagerung auf 0 bis 40 % der Ausgangskonzentration (bezogen auf den C-Gehalt) zurück. Bei ähnlichen Versuchen mit Schweinegülle wurden für Tetrazykline deutlich längere Abbauzeiten ermittelt (Halbwertszeit bis 105 Tage), Sulfadiazin erwies sich dagegen als weit weniger persistent (WINCKLER et al. 2004). Je nach Wirkstoff und Lagerungsbedingungen kann somit eine Lagerung oder Behandlung der Wirtschaftsdünger die Umwelteinträge zum Teil reduzieren. Dies wird allerdings noch kontrovers diskutiert, da hierzu erst sehr wenige Studien vorliegen (THIELE-BRUHN 2004). Bisher existiert keine standardisierte Untersuchungsmethode zum Abbauverhalten von Arzneimitteln in Wirtschaftsdüngern. Methodische Ansätze, die in die Leitlinien der EMEA eingebracht werden sollen und eine einheitliche Expositionsabschätzung für den Eintrag von Arzneimitteln über Wirtschaftsdünger ermöglichen könnten, werden zurzeit im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) erarbeitet (UFORDAT, Projekt FKZ 20267435). Bei der Weidehaltung gelangen die ausgeschiedenen Arzneimittelwirkstoffe – insbesondere hochwirksame Antiparasitika – direkt auf die Böden, in denen sie entsprechend ihrer inhärenten Eigenschaften absorbiert oder abgebaut werden. Die nicht abgebauten Anteile und Metabolite können anschließend über Erosion in die Oberflächengewässer verfrachtet werden oder sie passieren die Böden und gelangen ins Grundwasser. Weitere, aber quantitativ weniger bedeutende Eintragspfade verlaufen über den Abwasserabfluss landwirtschaftlicher Betriebe und über den luftgetragenen Transport von Stäuben aus den Ställen.

31. Einzelne Studien konnten inzwischen nachweisen, dass Pflanzen Wirkstoffe aus Gülle-gedüngten und somit Antibiotika-belasteten Böden, aufnehmen. So wies im

Freiland angebauter Winterweizen Spuren von Chlortetrazyklin auf (GROTE et al. 2006). Andere Ergebnisse aus Gewächshausstudien zeigten ebenfalls eine Wirkstoffaufnahme durch Mais, Kohl und Zwiebeln (KUMAR et al. 2005). Eine genaue Abschätzung der Aufnahmemengen von pharmazeutischen Rückständen aus Böden durch Pflanzen ist aber derzeit aufgrund der wenigen Studien nicht möglich.

32. In der Zucht und Hälterung von Nutz- und Zierfischen in Teichanlagen werden Pharmaka und Futtermittelzusatzstoffe unmittelbarer als in der konventionellen Landwirtschaft eingetragen. Entweder sie gelangen mit dem Futter in den Fischteich oder aber über den ausgeschiedenen Fäces (Exkrement) der Tiere. Mit Ausnahme von geschlossenen Systemen werden sie anschließend über den Vorfluter ins Oberflächengewässer verfrachtet. In Fischzuchtanlagen, die auf dem Meer installiert sind, werden pharmazeutische Wirkstoffe direkt in das Ökosystem verbracht. Abschätzungen zufolge gelangen so etwa 70 bis 80 % der in der Fischzucht eingesetzten Wirkstoffmengen in die Umwelt (SAMUELSEN et al. 1992). Allerdings gibt es in Deutschland derartige Anlagen nur ganz vereinzelt (LOZAN et al. 1996). In technischen bzw. Aquarienanlagen wiederum können die eingesetzten Wirkstoffe über die Abwässer in die Oberflächengewässer gelangen.

4.2 Nachweis und Verhalten in der Umwelt

33. Wie sich die Arzneimittelwirkstoffe in der Umwelt verhalten, hängt von ihren inhärenten Eigenschaften ab. Nur für wenige Wirkstoffe ist deren Transport- und Abbauweg bekannt, noch viel weniger weiß man über das Umweltverhalten der Abbauprodukte beziehungsweise Metabolite.

Bisher wurden etwa 120 Arzneimittelwirkstoffe in der Umwelt nachgewiesen. Die relativ geringe Zahl bislang in der Umwelt nachgewiesener Arzneimittelwirkstoffe ist darauf zurückzuführen, dass viele Wirkstoffe in relativ geringen Mengen zum Einsatz kommen, nur mit aufwändiger Analytik, soweit überhaupt, nachweisbar sind oder sich als sehr kurzlebig erweisen. Bei den in der Umwelt detektierten Wirkstoffen handelt es sich ausschließlich um so genannte Altarzneimittel, für deren Zulassung keine Umweltrisikobewertung erforderlich war (Tz. 114) (RÖNNEFAHRT et al. 2002).

4.2.1 In aquatischen Systemen

34. Für die aquatische Umwelt liegt eine Vielzahl von Studien vor, die das Vorhandensein von Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächengewässern dokumentieren. In den meisten Fällen wurden Kompartimente der aquatischen Umwelt hinsichtlich des Vorkommens einzelner Substanzen analysiert. Hingegen hat der Bund-Länder-Ausschuss Chemikaliensicherheit (BLAC) 1998 und 2003 jeweils eine umfassende Studie in Auftrag gegeben und veröffentlicht, in der die wichtigsten Medien untersucht

wurden (BLAC 1998; 2003). Ziel des letzten Untersuchungsprogramms war es, einen möglichst repräsentativen Überblick über die Belastungslage zu erhalten und den Stofffluss dieser Wirkstoffe in der Umwelt besser aufzuklären. Innerhalb der einjährigen Kampagne wurden Proben aus Abwässern, Oberflächengewässern, Grundwässern sowie Deponiesickerwässern auf bis zu 39 verschiedene Wirkstoffe, die sowohl aus Humanarzneimitteln, Tierarzneimitteln als auch aus pharmakologisch wirksamen Futtermittelzusatzstoffen stammen, analysiert. Die Untersuchungsergebnisse belegen, dass im kommunalen Abwasser und dem daraus resultierenden Klärschlamm fast die gesamte untersuchte Wirkstoffpalette zu finden ist. In der erst genannten Matrix wurden somit auch die höchsten Konzentrationen im µg/l-Bereich nachgewiesen. Auch in den Oberflächengewässern konnten noch sehr viele Wirkstoffe nachgewiesen werden. Einzelne Spitzenwerte, oberhalb von 1 µg/l, wurden für Carbamazepin, Iopamidol (jodhaltiges Röntgenkontrastmittel) und Metoprolol ermittelt. Der Maximalwert für Diclofenac lag bei 0,47 µg/l (90 % Perzentil = 0,14 µg/l). Die Detektion von 17 α -Ethinylöstradiol war in der BLAC-Studie nicht möglich. In einer Studie von ADLER et al. konnte dagegen in bayerischen Oberflächengewässern 17 α -Ethinylöstradiol (konjugierte und freie Form) in 30 und 50 % (2 Untersuchungsserien) der 39 untersuchten Oberflächengewässerproben nachgewiesen werden (ADLER et al. 2001). Es wurden maximale Konzentrationen von 2,5 und 3 ng/l gemessen, der Median lag allerdings unterhalb von 0,1 ng/l (Nachweis war in 51 und 30 % der Fälle möglich). Dass in dieser Studie ein Nachweis von 17 α -Ethinylöstradiol möglich war, liegt an der sensitiveren Analysetechnik, in der die Bestimmungsgrenze mit 0,1 ng/l um den Faktor 10 niedriger lag als in der BLAC-Studie.

In den im Auftrage des BLAC untersuchten Grundwässern war nur noch etwas mehr als ein Drittel der Arzneistoffe nachweisbar (Tab. 4).

Tabelle 4

**Maximale Arzneimittelkonzentrationen in Uferfiltraten,
Oberflächengewässern und Kläranlagenabläufen**

Arzneistoff	Grundwasser Uferfiltrat gesamt		Oberflächen- gewässer (OW) alle repräsentativen OW		Abwasser Kläranlagenabläufe gesamt	
	Konzentration [µg/l]					
	Max	90 Perz	Max	90 Perz	Max	90 Perz
Amidotrizoesäure	1,4	0,39	0,95	0,62	15,8	10,4
Atenolol	< BG	< BG	0,07	0,02	1,8	0,79
Bezafibrat	0,11	0,014	0,35	0,14	4,8	1,43
Bisoprolol	0,11	< BG	0,085	< BG	2	0,27
Carbamazepin	1	0,23	1,81	0,27	22	3,5
Chloramphenicol	< BG	< BG	< BG	< BG	0,07	< BG
Clarithromycin	< BG	< BG	0,95	0,01	1,8	0,5
Clenbuterol	< BG	< BG	0,06	< BG	0,1	< BG
Clofibrinsäure	1,9	0,37	0,185	0,04	3,3	0,51
Cyclophosphamid	< BG	< BG	0,1	< BG	0,15	< BG
Dehydrato-Erythromycin	< BG	< BG	0,46	0,065	6	0,62
Diazepam	< BG	< BG	0,033	< BG	0,1	< BG
Diclofenac	0,43	0,053	0,47	0,14	10	4,04
Dimethylaminophenazon	8,84	0,01	0,079	< BG	0,17	< BG
Estradiol	< BG	< BG	< BG	< BG	0,022	0,001
Estron	< BG	< BG	0,001	< BG	0,165	0,021
Ethinylöstradiol	< BG	< BG	< BG	< BG	0,009	< BG
Ibuprofen	< BG	< BG	0,092	0,01	3,7	0,43
Indometacin	< BG	< BG	0,032	< BG	0,3	0,185
Iomeprol	0,16	< BG	0,53	0,29	10	2,65
Iopamidol	1,4	0,11	1	0,55	9,4	4,82
Iopromid	0,04	< BG	0,45	0,27	7,4	2,74
Ketoprofen	< BG	< BG	0,033	< BG	0,24	0,096
Metoprolol	0,03	< BG	1,8	0,09	9,12	2,01
Naproxen	< BG	< BG	0,11	0,02	0,94	0,24
Phenazon	0,19	0,157	0,84	0,09	0,9	0,27
Propranolol	< BG	< BG	0,22	< BG	0,65	0,23
Propyphenazon	0,12	0,1	0,065	0,04	0,99	0,25
Roxithromycin	< BG	< BG	0,06	0,016	1,7	0,84
Salbutamol	< BG	< BG	0,05	< BG	0,16	0,023

Sotalol	0,37	< BG	0,95	0,11	6,5	2,76
Sulfadimidin	< BG	< BG	0,145	0,005	0,24	0,025
Sulfamethoxazol	0,079	0,07	0,377	0,11	4,7	0,85
Terbutalin	< BG	< BG	0,03	< BG	0,6	< BG
Trimethoprim	< BG	< BG	0,17	0,035	1,5	0,23
BG = Bestimmungsgrenze Max = Maximalwert 90 Perz = 90% Perzentil (bildet die Obergrenze des repräsentativen Wertebereichs und kann so zur Abgrenzung von Belastungen herangezogen werden)						
SRU/Stellungnahme Nr. 12–2007/Tab. 4; Datenquelle: BLAC 2003						

35. Inzwischen wurden Spuren von Arzneimitteln sowohl im Meerwasser als auch im Trinkwasser nachgewiesen. Zu den in der Nordsee gefundenen pharmazeutischen Wirkstoffen gehören Propyphenazon, Carbamazepin, Clofibrinsäure und Ibuprofen sowie dessen Metabolite Hydroxy- und Carboxy-Ibuprofen. Die gemessenen Konzentrationen lagen bei wenigen ng/l. Erwartungsgemäß war ein Nachweis in unmittelbarer Nähe der Flussmündungen und Küsten möglich, in der zentralen Nordsee dagegen nur noch in der Nähe der Bestimmungsgrenze. Die Konzentrationsverhältnisse der bestimmten Wirkstoffe geben dabei einen wichtigen Hinweis über den Transport und den Abbau der Substanzen (WEIGEL 2003). Die im Trinkwasser gemessenen Konzentrationen lagen in der Regel unterhalb von 100 ng/l; Maximalwerte von 70 bis 86 ng/l wurden für Clofibrinsäure, Iopamidol und Iopromid ermittelt (TERNES 2001b; 2001a).

36. Über den Eintrag von Arzneimittelwirkstoffen aus Fischzuchtbetrieben in die Oberflächengewässer gibt es für Deutschland bisher keinerlei Daten. Eine österreichische Studie zeigt, dass das Antibiotikum Oxytetracyclin nach einem einmaligen Einsatz in einer Forellenzucht noch nach vier Monaten im Sediment nachweisbar war (SILIGATO et al. 2004). Dieser Eintragspfad könnte somit ein Risiko für die Gewässer darstellen und sollte deshalb näher untersucht werden.

37. Bisher liegen nur wenige Daten über die Persistenz und das Abbauverhalten von Arzneimittelwirkstoffen in aquatischen Systemen vor. In den meisten Untersuchungen wurde die Elimination derartiger Substanzen in Kläranlagen bestimmt. Der Grad der Elimination in den mechanischen und biologischen Reinigungsstufen der Kläranlage unterscheidet sich sehr deutlich von Wirkstoff zu Wirkstoff. Diesbezügliche Studien zeigten, dass die Konzentrationen einiger Stoffe während des Klärungsprozesses abnahmen. Beispielsweise wurde Ibuprofen in einer Pilotkläranlage zu 57 bis 60 % eliminiert (ZWIENER und FRIMMEL 2004). Untersuchungen an Kläranlagen wiesen sogar maximale Eliminationsraten für diesen Wirkstoff von 96 bis 99 % nach (BUSER et al. 1999). Stoffflussanalysen für Antibiotika erbrachten ähnliche Ergebnisse. So lagen die Eliminationsraten für die Fluorochinolone Ciprofloxacin und

Norfloxacin bei 80 bis 90 %. Ein nicht unerheblicher Anteil dieser Antibiotika wurde allerdings in den Klärschlamm transferiert, weshalb dort hohe Gehalte von 2 bis 3 mg/kg nachweisbar waren (GIGER et al. 2003).

38. Dagegen zeigten sich in der vom BLAC in Auftrag gegebenen Untersuchung für viele der gemessenen Arzneimittelkonzentrationen wie beispielsweise Carbamazepin, Clofibrinsäure, Diclofenac und Metoprolol kaum signifikante Unterschiede zwischen den Kläranlagenzu- und abläufen. Somit konnte hier kein erheblicher Abbau bzw. keine Sorption der Wirkstoffe beim Klärprozess nachgewiesen werden. Clofibrinsäure und Diclofenac gehören nachweislich zu den persistenten Substanzen, die in der Pilotkläranlage nur um 2 bis 6 % eliminiert wurden (ZWIENER und FRIMMEL 2004).

Nach der Passage durch die Kläranlage gelangt der nicht abgebaute bzw. nicht sorbierte Anteil der Arzneimittelwirkstoffe und deren Metabolite in die Oberflächengewässer und kann von dort aus bis ins Meer oder aber über die Bodenpassage ins Grundwasser verfrachtet werden. Clofibrinsäure gehört zu den Wirkstoffen, die inzwischen sowohl im Grundwasser als auch im Nordseewasser nachweisbar waren (BUSER et al. 1998; HEBERER et al. 1997). In Gebieten, in denen Grundwasserentnahmestellen in unmittelbarer Nähe zu kontaminierten Oberflächengewässern liegen, beispielsweise in Berlin, sind die gemessenen Wirkstoffkonzentrationen deutlich höher als anderswo. So konnten HEBERER et al. (1997) in einer solchen Entnahmestelle Clofibrinsäurewerte von maximal 7,3 µg/l messen, während üblicherweise Werte im ng-Bereich gefunden werden.

39. Das Transportverhalten der Wirkstoffe vom Oberflächen- ins Grundwasser wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Zum einen spielen die chemisch-physikalischen Stoffeigenschaften wie Polarität und Sorptionsverhalten eine wichtige Rolle, zum anderen aber auch die Beschaffenheit des zu passierenden Sediments und Gesteins. So konnte in Laborversuchen in der Arbeit von MERSMANN (2003) eine Abhängigkeit des Transportverhaltens vom pH-Wert, des Gehaltes an organischer Substanz, der Wassersättigung und der aeroben Eigenschaften festgestellt werden. Danach weisen die Wirkstoffe Carbamazepin und Propyphenazon einen geringen Abbau und eine relativ hohe Mobilität auf, Clofibrinsäure ist ebenfalls sehr persistent und zeigt geringe Sorptionsfähigkeit, während die Ibuprofen-Konzentration im Wasser vermutlich durch mikrobiellen Abbau vermindert wurde.

4.2.2 In Böden

40. Der Nachweis von Arzneimitteln in Böden ist deutlich schwieriger als im wässrigen Medium, da viele Substanzen an organischen Partikeln sorbieren und somit erst durch aufwändige Extraktionsverfahren gelöst werden müssen. Aufgrund der Dominanz von Antibiotika beim Einsatz von pharmazeutischen Wirkstoffen in der

Tierzucht beschränken sich die Nachweise von Arzneimitteln in landwirtschaftlichen Böden in erster Linie auf diese Stoffgruppe. Diese Art der Bodenbelastung betrifft insbesondere Regionen mit hoher Viehbesatzdichte und Flächen einzelner Tierhaltungsbetriebe. In den von HAMSCHER et al. (2004) dargestellten Daten aus verschiedenen Studien wiesen die Tetracycline mit Konzentrationen von bis zu 300 µg/kg im Boden die höchsten Werte auf (Tab. 5). Die Konzentrationen anderer antibiotischer Wirkstoffe lagen deutlich niedriger und von der Gruppe der Sulfonamide war nur Sulfamethazin oberhalb der Nachweisgrenze detektierbar (Tab. 5). Einzelne Spitzenwerte waren in getrockneten GÜlleresten (350 µg/kg Tetracyclin und 1 440 µg/kg Chlortetracyclin) (HAMSCHER et al. 2004) und in Bodenstaubproben (1 200 µg/kg) aus der unmittelbaren Umgebung von Stallanlagen messbar (THIELEBRUHN 2004).

Tabelle 5

**Maximale Konzentrationen verschiedener Antibiotika
gemessen in landwirtschaftlichen (Ober-)Böden,
die mit herkömmlichem Wirtschaftsdünger gedüngt wurden**

Wirkstoff	Proben	Maximale Konzentrationen [µg/kg]
Tetracycline		
– Oxytetracyclin	1	<10
– Tetracyclin	60	310
– Chlortetracyclin	14	30
Sulfonamide		
– Sulfamethazin	14	11
– Sulfadiazin	14	<1
– Sulfathiazol	14	<1
– Sulfamerazin	14	<1
– Sulfamethoxyipyridazin	14	<1
– Sulfamethoxazol	14	<1
– Sulfadimethoxin	14	<1
Tylosin	14	<1
Salinomycin	2	<1,6
Tiamulin	2	0,7

Quelle: HAMSCHER et al. 2004

41. In mit Klärschlamm gedüngten Böden wurden ebenfalls Antibiotika gefunden. So konnten GOLET et al. (2002) die beiden Fluorochinolone Ciprofloxacin und Norfloxacin in Konzentrationen von bis zu 0,3 mg/kg nachweisen, wobei die Wirkstoffe bis zu 20 Monate nach der Bodenbehandlung nachweisbar waren, was auf eine sehr hohe Persistenz deutet.

42. Ein erheblicher Teil der eingebrachten Antibiotika wird an der Bodenmatrix gebunden und ist anschließend über einfache Extraktion nicht desorbierbar. Die Sorption von Arzneimittelwirkstoffen in Böden wird wesentlich von ihren physiko-chemischen Eigenschaften und den Bodeneigenschaften (Bodentyp, Gehalt und Zusammensetzung von organischer Substanz und Tonmineralen, pH-Wert) beeinflusst (THIELE-BRUHN 2004). Im Rahmen des DFG-Verbundprojektes (Deutsche Forschungsgemeinschaft – DFG) "Tierarzneimittel in Böden: Grundlagen zur Risikobewertung" (Laufzeit bis 2008) wird die Identifikation, Quantifizierung und Modellierung der wesentlichen Reaktions-, Transport-, Bindungs-, Alterungs- und Wirkungsmechanismen von zwei Arzneimittelwirkstoffen (Sulfadiazin und Difloxacin) näher untersucht (TU Berlin o. J.).

Laborstudien zum Verhalten von Antibiotika in Böden weisen auf einen Abbau durch abiotische Prozesse hin, dazu zählen Adsorption an Oberflächen, Komplexierung, Diffusion und Sequestrierung sowie Photodegradation. Durch Sorption können die Wirkstoffe jedoch gleichzeitig vor dem biotischen Abbau – letzterer ist scheinbar von geringerer Bedeutung – geschützt werden und zu deren Umweltpersistenz beitragen (THIELE-BRUHN 2004).

Im Unterschied zu den Tetrazyklinen, die eine geringe Wasserlöslichkeit und hohe Proteinaffinität aufweisen und sich in den durchgeführten Monitoringstudien als sehr persistent und wenig mobil erwiesen – sie sorbieren stark an Bodenpartikeln und wurden deshalb ausschließlich in den oberen Bodenschichten nachgewiesen – konnten Sulfonamide auch im Grundwasser gemessen werden. Dies deutet auf einen Transport dieser Tierarzneimittelgruppe von landwirtschaftlich genutzten Böden bis ins Grundwasser hin. Tetrazykline dagegen können ggf. in Böden durch wiederholte Aufbringung von Wirtschaftsdünger akkumulieren, sind jedoch durch die starke Sorption eingeschränkt bioverfügbar (KTBL 2005, S. 52).

4.3 Risiken für die Umwelt

4.3.1 Wirkungen auf aquatische Ökosysteme

43. Obwohl Arzneimittel in Bezug auf ihre Wirkung auf Warmblüter zu den am besten untersuchten Stoffen gehören, ist bisher über ihr ökotoxikologisches Potenzial, insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Langzeitfolgen einer Präsenz in der Umwelt, verhältnismäßig wenig bekannt. Im Zentrum der Diskussion stehen derzeit Antibiotika, unter anderem wegen der möglichen Ausbildung von Antibiotika-Resistenzen (Abschn. 4.4.2) und hormonell aktive Substanzen, die eine östrogene und antiandrogene aber auch andere Wirkungen wie beispielsweise die Induktion von Vitellogenin (ein in der Leber von Fischen gebildetes Protein, das dem Dotteraufbau

dient) aufweisen. Aber auch Wirkstoffgruppen wie Zytostatika (zytotoxische bzw. das Zellwachstum hemmende Substanzen), Antiphlogistika und bei den Tierarzneimitteln Antiparasitika stellen aufgrund der zum Teil hohen Verbrauchsmengen und ihrer inhärenten Eigenschaften ein mögliches Umweltrisiko dar. In der Regel sind die anhand von akuten Toxizitätstests für aquatische Organismen ermittelten Wirkstoffkonzentrationen deutlich höher als die in der Umwelt gemessenen Stoffkonzentrationen (BLAC 2003; FENT et al. 2006). Zum Beispiel liegen die maximalen im Oberflächenwasser gemessenen Konzentrationen von Fluoxetin – einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer mit antidepressiver Wirkung – bei 12 ng/l, während Wirkungen in standardisierten ökotoxischen Tests erst im µg/l-Bereich nachweisbar waren (BROOKS et al. 2003).

Im Folgenden wird exemplarisch anhand von sechs unterschiedlichen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen – Clofibrinsäure, Carbamazepin, Diclofenac, Ibuprofen, 17 α -Ethinylöstradiol und den Antibiotika – die ökotoxische Wirkung von Arzneimitteln dargestellt.

Clofibrinsäure

44. Clofibrinsäure ist der aktive Metabolit der drei Arzneimittelwirkstoffe Ethyl-Clofibrat, Etofibrat und Etofyllinclofibrat, die zu den lipidsenkenden Mitteln (Blutfettsenker) gehören. Er ist bezüglich seines Verhaltens in aquatischen Systemen einer der bestuntersuchten Arzneimittelwirkstoffe, der – trotz eines Rückgangs der Anwendungsmengen der Muttersubstanzen – als Markersubstanz für den Eintrag von Arzneimitteln in die Umwelt gilt. Bereits in den frühen 1990er-Jahren konnte Clofibrinsäure in Oberflächengewässern und im Grundwasser nachgewiesen werden (STAN et al. 1994; STAN und LINKERHÄGNER 1992). Die vorhandenen Studien weisen auf eine geringe akute Ökotoxizität dieses Wirkstoffmetabolits hin. So liegen die Wirkkonzentrationen (EC_{50} -Werte) in Tests zur akuten Toxizität zwischen 12,5 mg/l (*Lemna minor* = kleine Wasserlinse) und 126 mg/l (Fischembryonentest). Eine geringe Toxizität von Arzneimittelwirkstoffen wie Clofibrinsäure ist nicht unbedingt verwunderlich, da sie bei der systematischen Suche nach therapeutischen Wirkungen auch hinsichtlich einer geringen Toxizität für Warmblüter selektiert werden und der Wirkmechanismus eine hohe Spezifität für Warmblüter aufweist. Die Wirkkonzentrationen zur chronischen Toxizität von Clofibrinsäure liegen ebenfalls nicht viel höher (s. Tab. 6), mit Ausnahme einer Studie, in der die verabreichten Clofibrate getestet wurden. Hier lag der in einem Reproduktionstest an Wasserflöhen (*Daphnia magna*) ermittelte EC_{10} (Konzentration bei der bei 10 % der Versuchstiere ein Effekt auftritt) bei 0,0084 mg/l (Tab. 7). Die eigentliche Umweltrelevanz beruht auf der schlechten biologischen Abbaubarkeit sowie der hohen Mobilität von Clofibrinsäure.

Tabelle 6

**(Sub-)Akute Wirkung von Clofibrinsäure, Carbamazepin,
Diclofenac, Ibuprofen, 17 α -Ethinylöstradiol und Antibiotika
in standardisierten ökotoxikologischen Tests**

Trophieebene/ Testorganismus	Wirkstoff (gruppe)	Wirk- konzentration [mg/l]	Testparameter (Testdauer)/ bestimmter Endpunkt	Literatur
Bakterien: - Leuchtbakterium (<i>Vibrio fischeri</i>)	Clofibrinsäure	91,8	EC ₅₀ (30 min)/ Lumineszenz	FERRARI et al. 2003
- Leuchtbakterium (<i>Vibrio fischeri</i>)	Carbamazepin	81	EC ₅₀ (30 min)/ Lumineszenz	FERRARI et al. 2003
- Leuchtbakterium (<i>Vibrio fischeri</i>)	Diclofenac	11,4	EC ₅₀ (30 min)/ Lumineszenz	FERRARI et al. 2003
- Leuchtbakterium (<i>Vibrio fischeri</i>)	Ibuprofen	12,3	EC ₅₀ (5 min)/ Lumineszenz	HUSCHEK und KRENGEL 2003
- Leuchtbakterium (<i>Vibrio fischeri</i>)	17 α - Ethinylöstradiol	212	EC ₅₀ (30 min)/ Lumineszenz	KOPF 1997
- Leuchtbakterium (<i>Vibrio fischeri</i>)	Antibiotika: Tetrazyklin Streptomycin	0,026 8,2	EC ₅₀ / Lumineszenz	BACKHAUS und GRIMME 1999
Mikroalgen: - Grünalge (<i>Desmodesmus subspicatus</i>)	Clofibrinsäure	115	EC ₅₀ (3 Tage)/ Wachstum	CLEUVERS 2003
- Grünalge (<i>Desmodesmus subspicatus</i>)	Carbamazepin	74	EC ₅₀ (3 Tage)/ Wachstum	CLEUVERS 2003
- Grünalge (<i>Desmodesmus subspicatus</i>)	Ibuprofen	315	EC ₅₀ (3 Tage)/ Wachstum	CLEUVERS 2003
- Grünalge (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Diclofenac	16,3	EC ₅₀ (3 Tage)/ Wachstum	FERRARI et al. 2003
- Grünalge (<i>Desmodesmus subspicatus</i>)	17 α - Ethinylöstradiol	0,84	EC ₅₀ (3 Tage)/ Wachstum	KOPF 1997
- Cyanobakterium (<i>Microcystis aeruginosa</i>)	Antibiotika: Ciprofloxacin	0,005	EC ₅₀	HUSCHEK und KRENGEL 2003
Wasserpflanzen: - kl. Wasserlinse (<i>Lemna minor</i>)	Clofibrinsäure	12,5	EC ₅₀ (7 Tage)/ Wachstum	CLEUVERS 2003
- kl. Wasserlinse (<i>Lemna minor</i>)	Carbamazepin	25,5	EC ₅₀ (7 Tage)/ Wachstum	CLEUVERS 2003
	Diclofenac	--		

- kl. Wasserlinse (<i>Lemna minor</i>)	Ibuprofen	4,0	EC ₅₀ (7 Tage)/ Wachstum	POMATI et al. 2004
- kl. Wasserlinse (<i>Lemna minor</i>)	Antibiotika: Tetrazyklin	1,1	EC ₅₀ (7 Tage)/ Wachstum	POMATI et al. 2004
Krebstiere: - Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>)	Clofibrinsäure	72	EC ₅₀ (48 h)/ Mobilität	CLEUVERS 2003
- Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>)	Carbamazepin	100	EC ₅₀ (48 h)/ Mobilität	CLEUVERS 2003
- Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>)	Diclofenac	68	EC ₅₀ (48 h)/ Mobilität	CLEUVERS 2003
- Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>)	Ibuprofen	108	EC ₅₀ (48 h)/ Mobilität	CLEUVERS 2003
- Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>)	17 α - Ethinylöstradiol	6,4	EC ₅₀ (48 h)	SCHWEINFURTH et al. 1997
- Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>)	Antibiotika: 9 versch. Wirkstoffe**	4,6-1000	EC ₅₀ (48 h)/ Mobilität	WOLLENBERGER et al. 2000
Fische: - Embryonen	Clofibrinsäure	126	EC ₅₀ (48 h)/ Pulsrate	HANISCH et al. 2004
- Zebraabärbling (<i>Danio rerio</i>)	Carbamazepin	35,4	LC ₅₀ (96 h)	LIEBIG 2005
	Diclofenac	--		
- Blauer Sonnenbarsch (<i>Lepomis macrochirus</i>)	Ibuprofen	173	LC ₅₀ (96 h)	WEBB 2004
- Regenbogenforelle (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	17 α - Ethinylöstradiol	1,6	LC ₅₀ (96 h)	SCHWEINFURTH et al. 1997
- Blauer Sonnenbarsch (<i>Lepomis macrochirus</i>)	Antibiotika: Bacitracin	173	LC ₅₀ (96 h)	HUSCHEK und KRENGEL 2003
<p>EC₅₀ = Konzentration, bei der bei 50 % der Versuchstiere ein Effekt auftritt LC₅₀ = Konzentration, die bei 50 % der Versuchstiere zur Mortalität führt ** Metronidazol, Oxolinsäure, Olaquinox, Oxytetracyclin, Streptomycin, Sulfadiazin, Tetracyclin, Tiamulin und Tylosin -- keine Daten verfügbar</p>				
SRU/Stellungnahme Nr. 12–2007/Tab. 6				

Carbamazepin

45. Carbamazepin ist ein Antiepileptikum und gehört ebenfalls zu den Arzneimittelwirkstoffen, die in großen Mengen in die Umwelt gelangen. Die Substanz wirkt mäßig akut toxisch auf Mikroalgen (*Desmodesmus subspicatus*, $EC_{50} = 74$ mg/l), Crustaceen (*Daphnia magna*, $EC_{50} = 100$ mg/l) und Fische (*Danio rerio*, $EC_{50} = 35,4$ mg/l) (Tab. 6). Im Unterschied zu den Kurzzeittests liegen die Effektkonzentrationen bei einer chronischen Exposition deutlich niedriger. Beispielsweise wurde bei *Daphnia magna* bereits eine negative Wirkung auf die Reproduktion ab einer Konzentration von 1,26 mg/l festgestellt (Tab. 7). Auch die Schlupfrate von Zuckmücken (*Chironomus riparius*) war bereits bei Konzentrationen von 0,14 mg/kg Carbamazepin im Sediment vermindert. Untersuchungen an Wasserflöhen (*Ceriodaphnia dubia*) belegen bei einer ähnlich niedrigen Exposition von 0,1 mg/l im Wasser eine veränderte Reproduktionsrate (FERRARI et al. 2003) (s. Tab. 7).

Diclofenac

46. Diclofenac ist ein Schmerzmittel mit hoher entzündungshemmender Wirkung, das vor allem die Prostaglandin-Synthese hemmt. Ein Anhaltspunkt dafür, dass Rückstände bzw. Kontaminationen dieses Wirkstoffes eine umweltgefährdende Wirkung haben könnten, sind die Rückgänge von Geierpopulationen in Indien und Pakistan um bis zu 95 %. Diese sehr deutlichen Populationsrückgänge werden auf den Verzehr von vorher mit Diclofenac behandelten und anschließend durch Unfälle oder Krankheit verendeten Rinder und Ziegen zurückgeführt. Es wird angenommen, dass die Wirkstoffaufnahme bei den Aasfressern zu Fehlfunktionen in den Nieren führte (GREEN et al. 2004; OAKS et al. 2004). Die akute Toxizität getestet an aquatischen Organismen ist ähnlich wie bei den bereits genannten Wirkstoffen gering bis mäßig. Der EC_{50} für *Daphnia magna* liegt bei 68 mg/l (s. Tab. 6). Im Leuchtbakterientest und für Grünalgen wurden EC_{50} -Werte von 11,4 bzw. 16,3 mg/l ermittelt. Dagegen führte eine chronische Exposition von Fischen bereits bei deutlich niedrigeren Konzentrationen zu adversen Effekten. So zeigten sich bei Regenbogenforellen histopathologische Veränderungen in der Leber und in der Niere ab einer Konzentration von 5 µg/l (s. Tab. 7). Außerdem konnte in den untersuchten Fischen eine Akkumulation von Diclofenac in allen untersuchten Organen bzw. Geweben (Niere, Kiemen, Leber und Muskelgewebe) nachgewiesen werden. Dabei wurde der höchste Biokonzentrationsfaktor (2 732) für die Leber ermittelt.

Tabelle 7

**Chronische und subchronische Wirkung von Clofibrinsäure,
Carbamazepin, Diclofenac, Ibuprofen, 17 α -Ethinylöstradiol und
Antibiotika in ökotoxikologischen Tests**

Trophieebene/ Testorganismus	Wirkstoff (gruppe)	Wirk- konzentration [mg/l]	Testparameter (Testdauer)/ bestimmter Endpunkt	Literatur
Krebstiere: Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>)	Clofibrinsäure (Clofibrat)	0,0084	EC ₁₀ (21 Tage)/ Reproduktion	KOPF 1997
Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>)	Carbamazepin	1,26	LOEC (21 Tage)/ Reproduktion	LIEBIG 2005
Wasserfloh (<i>Ceriodaphnia dubia</i>)	Diclofenac	2	LOEC (7 Tage)/ Reproduktion	FERRARI et al. 2003
--	Ibuprofen	--	--	--
Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>)	17 α - Ethinylöstradiol	0,105	EC ₅₀ (21 Tage)/ Reproduktion	KOPF 1997
Wasserfloh (<i>Ceriodaphnia dubia</i>)	<u>Antibiotika:</u> Ofloxacin	10	NOEC (7 Tage)/ Reproduktion	FERRARI et al. 2003
Wasserfloh (<i>Ceriodaphnia dubia</i>)	Sulfa- methoxazol	0,20	NOEC (7 Tage)/ Reproduktion	FERRARI et al. 2003
Fische:	Clofibrinsäure	70	NOEC (10 Tage)/ Mortalität	FERRARI et al. 2003
Zebrabärbling (<i>Danio rerio</i>)	Carbamazepin	25	NOEC (10 Tage)/ Mortalität	FERRARI et al. 2003
Regenbogenforelle (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Diclofenac	0,005	LOEC (28 Tage)/ Organveränderungen	SCHWAIGER et al. 2004
--	Ibuprofen	--	--	--
Zebrabärbling (<i>Danio rerio</i>)	17 α - Ethinylöstradiol	0,00001	LOAEC (14 Tage)/ Vitellogenin-Induktion	VERSONNEN und JANSSEN 2004
Zebrabärbling (<i>Danio rerio</i>)	<u>Antibiotika:</u> Ofloxacin	>16	NOEC (10 Tage)/ Reproduktion	FERRARI et al. 2003
Zebrabärbling (<i>Danio rerio</i>)	Sulfa- methoxazol	>8	NOEC (10 Tage)/ Reproduktion	FERRARI et al. 2003
NOEC = No Observed Effect Concentration LOEC = Lowest Observed Effect Concentration LOAEC = Lowest Observed Adverse Effect Concentration EC ₅₀ = Konzentration bei der bei 50 % der Versuchstiere ein Effekt auftritt EC ₁₀ = Konzentration bei der bei 10 % der Versuchstiere ein Effekt auftritt -- keine Daten verfügbar				
SRU/Stellungnahme Nr. 12–2007/Tab. 7				

Ibuprofen

47. Ibuprofen ist der in der Humanmedizin in den größten Mengen eingesetzte Wirkstoff. Nach den verfügbaren Daten wird eine eher mäßig akute toxische Wirkung auf Testorganismen der ökotoxikologischen Standardtests angenommen. Die ermittelten Wirkkonzentrationen (EC_{50} -Werte) liegen zwischen 12,3 mg/l im Leuchtbakterientest und 315 mg/l für die Grünalge *Desmodesmus subspicatus*, wobei die Wirkung zwischen verschiedenen Arten stark differieren kann (Tab. 6). So liegt der EC_{50} -Wert für die Kieselalge *Skeletonema costatum* mit 7,1 mg/l deutlich niedriger als der für die Grünalge *Desmodesmus subspicatus* (Knoll Pharmaceuticals und BASF 1995). Es gibt Hinweise dafür, dass Ibuprofen ein merkliches Bioakkumulationspotenzial besitzt. Der BLAC hat die Substanz für Wasserorganismen als giftig eingestuft, da eine längerfristige Exposition schädliche Wirkungen im Gewässer verursachen könnte (BLAC 2003). Die chronische Wirkung von Ibuprofen ist offenbar weit gehend unbekannt.

17 α -Ethinylöstradiol

48. Eine mögliche Wirkung von Xenobiotika auf das hormonelle System spielt in der Diskussion der letzten Jahrzehnte um Stoffrisiken eine wichtige Rolle. Zu den Arzneimittelwirkstoffen gehören auch Hormone, insbesondere Steroidhormone und hormonähnliche Substanzen (z. B. 17 α -Ethinylöstradiol, Methyltestosteron). Der bekannteste und in Bezug auf seine Umweltwirkung besonders gut untersuchte Wirkstoff ist 17 α -Ethinylöstradiol, welcher die Hauptwirkkomponente in oralen Kontrazeptiva ist und dadurch eine vergleichsweise verbreitete Anwendung hat. Zwar wird 17 α -Ethinylöstradiol in einer im Vergleich zu anderen Wirkstoffen geringen Menge eingesetzt (Jahresverbrauchsmenge ca. 50 kg), es verfügt aber über ein sehr hohes östrogenes Potenzial und eine relativ lange Wirkdauer. 17 α -Ethinylöstradiol besitzt eine große strukturelle Ähnlichkeit mit dem weiblichen Geschlechtshormon 17 β -Estradiol und wirkt über den physiologischen Rezeptor und seine Signaltransduktionsmechanismen.

49. In verschiedenen Labortests wies 17 α -Ethinylöstradiol akut ein geringes bis mäßiges ökotoxikologisches Potenzial auf. Die Wirkkonzentrationen lagen zwischen 0,84 mg/l für die Grünalge *Scenedesmus subspicatus* und 212 mg/l im Leuchtbakterientest (Tab. 6). Für Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) wurde ein LC_{50} -Wert von 1,6 mg/l ermittelt. Im Unterschied dazu lagen die Konzentrationen, ab denen bei chronischer Exposition Veränderungen in aquatischen Organismen beobachtet werden konnten, deutlich niedriger. So zeigten sich im Full Life Cycle Test an der Dickkopfritze (*Pimephales promelas*) bereits bei einer Konzentration von 0,01 μ g/l histopathologische Veränderungen in den Lebern und Nieren von Larven sowie von juvenilen Tieren. Die Expositionsdauer betrug vier Wochen

(SCHWEINFURTH et al. 1997). Bei ähnlichen Konzentrationen konnten VERSONNEN und JANSSEN (2004) Effekte beim Zebraäbrbling (*Danio rerio*) nachweisen (s. Tab. 7). Bereits nach einer 14-tägigen Exposition wurde eine Vitellogenininduktion bei männlichen und weiblichen Tieren festgestellt, bei letzteren war außerdem der GSI (Gonadosomatischer Index = Verhältnis von Gonadenmasse zur Gesamtkörpermasse) reduziert. In einer Multigenerationenstudie an der gleichen Art war infolge einer 210-tägigen Exposition gegenüber 5 ng/l 17 α -Ethinylöstradiol die Eiproduktion des Nachwuchses (F₁-Generation) gestört, er bildete keine überlebensfähigen Eier und die Testes (Geschlechtsorgane) aller Männchen zeigten Abnormalitäten (NASH et al. 2004) (Tab. 7). Bei Invertebraten konnten bei ähnlich niedrigen Expositionskonzentrationen Effekte nachgewiesen werden. Die in Langzeitstudien (6 Monate) ermittelten LOEC-Werte bei der Vorderkiemerschnecke (*Marisa cornuarietis*) lagen zwischen 1 ng/l (Abnahme der Fruchtbarkeit) und 250 ng/l (Induktion von Imposex = weibliche Tiere bilden zusätzlich Teile des männlichen Fortpflanzungssystems) (SCHULTE-OEHLMANN et al. 2004).

Antibiotika

50. Antibiotische Wirkstoffe können adverse Effekte in den Mikroorganismenpopulationen von Oberflächengewässern und deren Sedimenten hervorrufen, aber auch die Reinigungsfunktion der Kläranlagen nachhaltig stören. Eine Hemmung der Aktivität von Klärschlamm Bakterien kann zu einer signifikanten Beeinträchtigung des Abbaus organischer Stoffe führen und damit die Klärfunktion der Anlagen beeinträchtigen (ALEXY et al. 2004). So konnte eine Abnahme der Bakteriendichte und Veränderungen der Zusammensetzungen in Folge der Exposition gegenüber in Krankenhausabwässern auftretenden Antibiotikakonzentrationen in Modellkläranlagen nachgewiesen werden (KÜMMERER et al. 2000; STANISLAWSKA 1979). Weitere Anhaltspunkte zur Wirkung von Antibiotika im Abwasser auf die Klärfunktion liefern Untersuchungen an nitrifizierenden Bakterien. Nitrifikation ist ein wichtiger Schritt in der Abwasserbehandlung und dient der Elimination von Ammoniak. In der Umwelt auftretende Antibiotikakonzentrationen sind geringer als die im Labor gemessenen minimalen Hemmkonzentrationen. Allerdings spielt die Dauer der Inkubation eine wesentliche Rolle. So reduzierten sich im Vergleich zu Kurzzeittests (2 bis 4 Tage) die Wirkstoffkonzentrationen, die nach einer Inkubation von mehr als fünf Tagen eine Wirkung zeigten, bereits um den Faktor zehn.

Inwieweit durch antibiotische Wirkstoffe in Abwässern eine vermehrte Bildung von Resistenzen in Kläranlagen gefördert wird, ist noch weitestgehend unklar. Hierzu fehlen bisher entsprechende Studien (ALEXY et al. 2004).

51. Um das Risiko des Auftretens von Antibiotika in Oberflächengewässern besser bewerten zu können, wurden unter anderem standardisierte ökotoxikologische Tests

mit marinen Bakterien durchgeführt. In diesen Studien zeigte sich in ähnlicher Weise wie bei den nitrifizierenden Bakterien, dass in der Umwelt auftretende Konzentrationen im akuten Test keine Wirkung auf die Bakterien hatten, bei Langzeitexpositionen aber durchaus Effekte beobachtet werden konnten (FROEHNER et al. 2000; BACKHAUS und GRIMME 1999).

52. Negative Wirkungen auf höhere Organismen im Ökosystem aufgrund der Exposition gegenüber Antibiotika sind aufgrund der meist hohen Wirkstoffspezifität weniger wahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen (s. a. KÜMMERER 2004b). Demgegenüber werden Mikroalgen in unterschiedlicher Intensität durch Antibiotika beeinflusst. So erweisen sich Blaualgen (Cyanobakterien) aufgrund der engen Verwandtschaft mit Bakterien als besonders empfindlich gegenüber vielen antibiotischen Wirkstoffen. Zum Beispiel lag der bei *Microcystis aeruginosa* ermittelte EC_{50} für Ciprofloxacin bei 5 µg/l (Tab. 6). Untersuchungen von LANZKY und HALLINGSORENSEN (1997) konnten ebenfalls Beeinträchtigungen der Grünalgen *Chlorella sp.* und *Selenastrum capricornutum* durch Metronidazol nachweisen. Somit sind Effekte auf Algenpopulationen durch antibakterielle Wirkstoffe in Oberflächengewässern nicht auszuschließen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bereits ein geringfügiger Rückgang der Algenpopulation – die eine wichtige Nahrungsgrundlage höherer Organismen darstellt – die Balance im aquatischen Ökosystem stören kann (ALEXY et al. 2004).

53. Es gibt einige Hinweise für negative Effekte durch Antibiotika auf Zooplankter. So erwies sich Tiamulin neben anderen Wirkstoffen als reproduktionstoxisch für Wasserflöhe (*Daphnia magna*) und Bacitracin reduzierte die Schlupf- und Überlebensrate des Salinenkrebses *Artemia salina* (BRAMBILLA et al. 1994; WOLLENBERGER et al. 2000). Bei Fischen konnten Effekte – wenn überhaupt – nur bei sehr hohen Expositionskonzentrationen, wie sie in Aquakulturen auftreten können, nachgewiesen werden (ALEXY et al. 2004; HUSCHEK und KRENGEL 2003).

54. Inwieweit Antibiotika die Lebensgemeinschaften in Gewässersedimenten beeinflussen können ist unbekannt. Bei sehr hohen Wirkstoffkonzentrationen wurden Veränderungen der Bakterienzusammensetzung und eine Unterstützung des Wachstums von Pilzen nachgewiesen (ALEXY et al. 2004). Einzelne Hinweise sprechen dafür, dass in Fischteichen, beziehungsweise in Sedimenten unterhalb von Fischzuchtanlagen im Meer, Effekte auf die Bakterienaktivität zu erwarten sind. Bedenklich sind in diesem Zusammenhang Untersuchungsergebnisse, die auf eine hohe Persistenz einiger Antibiotika im Sediment hindeuten (HEKTOEN et al. 1995). Andere Studien wiederum zeigen für einzelne Wirkstoffe einen Verlust der antibiotischen Aktivität infolge der Bindung an Sedimentpartikel (ALEXY et al. 2004). Eine Wirkung auf höhere am oder im Boden lebende Organismen ist wenig

wahrscheinlich, wie unter anderem Untersuchungen von BAGUER et al. (2000) an verschiedenen Wirbellosen (benthische Invertebraten) zeigen konnten.

Bewertung vorliegender Daten

55. In den hier dargestellten Ausführungen zu den Wirkungen unterschiedlicher Arzneimittelwirkstoffe bzw. -stoffgruppen zeigte sich bereits eine wesentliche Schwierigkeit in der ökotoxischen Bewertung derartiger Substanzen. Es liegen zwar bereits Daten zur akuten Wirkung von wichtigen Wirkstoffen vor, welche Hinweise auf mögliche ökotoxische Effekte geben können. Dabei spiegeln diese Ergebnisse aber zumeist nur unspezifische narkotische Wirkungen wider und lassen keinen Rückschluss auf mögliche chronische Wirkungen zu (SCHÄFERS 2003). Dies belegen auch die großen Differenzen zwischen in akuten und chronischen Tests ermittelten Wirkkonzentrationen. Inzwischen gibt es Studien zu Langzeitwirkungen einzelner Wirkstoffe, die aber nur in wenigen Fällen wichtige populationsrelevante Endpunkte abdecken. So besteht aufgrund des vorliegenden Informationsdefizits insbesondere zur chronischen Wirkung noch Klärungsbedarf, ob die nachweisbaren Umweltkonzentrationen populationsrelevante Veränderungen im Ökosystem anstoßen.

56. Ein weiterer Grund für die Schwierigkeit Ergebnisse aus Laborstudien auf die Umweltsituation zu beziehen, ist die fehlende summative Betrachtung von in ihrem Wirkmechanismus gleichgerichteten Stoffen. So gibt es bisher nur sehr wenige Studien, in denen eine Mischexposition von Arzneimittelwirkstoffen untersucht wurde. In Arbeiten von CLEUVERS (2003) konnte nachgewiesen werden, dass die kombinierte Exposition gegenüber Clofibrinsäure und Carbamazepin bei *Daphnia magna* (Wasserfloh) stärkere als nur rein additive Wirkungseffekte zur Folge hatte. So trat bei einer Einzelwirkstoffexposition eine 1 und 16 %ige Abnahme der Mobilität der Daphnien auf, die Mischexposition bei gleicher Stoffkonzentration führte dagegen zu einer 95 %igen Mobilitätsabnahme. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Mischexpositionen sogar zu überadditiven Wirkungen führen können.

57. Es ist grundsätzlich schwierig, anhand von in Testmodellen erhobenen Daten auf mögliche Veränderungen in der Umwelt zu schließen. Andererseits ist es nahezu ausgeschlossen, in aquatischen Systemen festgestellte Effekte ursächlich auf einzelne Schadstoffe zurückzuführen. Die Gründe hierfür sind die sehr niedrigen Konzentrationen der Einzelkomponenten sowie die hohe Anzahl von dort ebenfalls vorhandenen Arzneimittelwirkstoffen, anderen Umweltchemikalien oder natürlichen Verbindungen mit ähnlichem Wirkpotenzial, gegen die eine einzelne Ursache weitgehend irrtumsfrei abgegrenzt werden müsste. Ausgenommen von einzelnen Hot-Spots der Schadstoffbelastung ist es meist nicht möglich, einen kausalen Zusammenhang zwischen einer bestimmten Exposition und Umwelteffekten

herzustellen. Andererseits kann für einige, beispielsweise Rezeptor-vermittelte Wirkmechanismen vorausgesagt werden, dass Wirkstoff- und Naturstoffmischungen sich in ihren Auswirkungen hinsichtlich Umwelteffekten addieren und die Bewertung des Summeneffektes insgesamt sinnvoll ist.

58. Bekanntes Beispiel hierfür sind Untersuchungen an Fischen, die gegenüber Kläranlagenabwässern exponiert wurden. Bei den männlichen Tieren war eine Induktion der Vitellogeninproduktion und die Ausbildung von weiblichen Geschlechtszellen nachweisbar (LfW o. J.; HARRIES et al. 1996; PAWLOWSKI et al. 2003). Diese Effekte werden als Hinweise auf östrogenwirkende Stoffe in den Kläranlagenabwässern gewertet. Inwieweit aber natürlich ausgeschiedene Steroidhormone, synthetisch hergestellte Hormone wie 17α -Ethinylöstradiol oder andere Xenoöstrogene (z. B. Nonylphenole) im Abwasser für die beobachteten Effekte bei den Fischen verantwortlich waren, konnte in den Studien nicht geklärt werden. Die natürlichen Hormone des Menschen haben auf jeden Fall einen hohen Anteil an der östrogenen Aktivität, die in Kläranlagenabläufen nachweisbar ist (DESBROW et al. 1998). Trotzdem wird inzwischen aufgrund von im Labor an Fischen durchgeführten Full Life Cycle Tests angenommen, dass das größte Risiko östrogenen Wirkungen in Oberflächengewässern von den als Kontrazeptiva eingesetzten Östrogenderivaten ausgeht (SCHÄFERS 2003) und dies obwohl sie in niedrigeren Konzentrationen vorkommen als einige andere Xenoöstrogene (TERNES et al. 1999) (Tab. 8).

Tabelle 8

**Beispiele für das östrogene Potenzial von Xenobiotika
(Xenoöstrogenen) und deren nachgewiesenen Konzentrationen in
Oberflächengewässern**

Substanz	Konzentration: Oberflächen- gewässer [ng/l]	Östrogenes Potenzial in vitro* (im Verhältnis zu 17β-Estradiol)	Östrogenes Potenzial in vivo	
			Wirk- konzentration [ng/l]	Testparameter/ Expositionsdauer/ bestimmter Endpunkt (Fischart)
17β-Estradiol (natürliches Hormon)	0,1-3,6	1	100 ^a	LOEC/84 h/Gonaden- entwicklung (Mosquitofisch)
17α-Ethinylöstradiol (synth. Hormon)	0,1-5	1	2 ^b	LOEC/21 h/Vitello- genininduktion (Regenbogenforelle)
4-Nonylphenol (Chemikalie)	7-2720	0,00065	20 000 ^b	LOEC/21 h/Vitello- genininduktion (Regenbogenforelle)
Bisphenol A (Chemikalie)	0,5-410	0,000021	160 000 ^c	LOEC/71 h/Vitello- genininduktion (Regenbogenforelle)
β-Sitosterol (Phytohormon)	60-1500	0,000096	75 000 ^d	LOEC/21 h/Vitello- genininduktion (Regenbogenforelle)
* Hefe-Rezeptor-Test auf Östrogenrezeptor-vermittelte Aktivität				
SRU/Stellungnahme Nr. 12-2007/Tab. 8; Datenquellen: WENZEL 2003; ^a DOYLE und LIM 2002; ^b JOBLING et al. 1996; ^c SOHONI et al. 2001; ^d TREMBLAY und KRAAK 1999				

Grund hierfür ist die hohe Rezeptoraffinität und die hohe Umweltpersistenz von 17α-Ethinylöstradiol im Vergleich zu den Industriechemikalien und Phytoöstrogenen, deren östrogenes Potenzial in in vivo Laborstudien um etwa vier bis fünf Größenordnungen niedriger lag (SCHÄFERS 2003).

4.3.2 Wirkungen auf terrestrische Ökosysteme

59. Bisher gibt es nur wenige Forschungsarbeiten, die sich mit der Wirkung von Arzneimitteln auf die Bodenbiozönose (Gesamtheit der in einem Boden zusammenlebenden Organismen) beschäftigen. Zwar wurden inzwischen Bioassays entwickelt, mit denen Effekte von Umweltchemikalien auf ausgewählte Bodenorganismen getestet werden können. Studien aber, welche die Arzneimittelwirkung direkt im Bodenmedium untersucht haben, sind eher selten. Im

Mittelpunkt der terrestrischen Ökotoxikologie von Arzneimitteln stehen die Antibiotika, wobei inzwischen auch Arbeiten zu möglichen Effekten durch Antiparasitika vorliegen.

Für antimikrobielle Wirkstoffe ist primär eine Wirkung auf Bakterien und Einzeller zu erwarten. Die derzeit vorliegenden Ergebnisse zum Wachstum und zur Aktivität von Bodenbakterien sind nicht durchgehend konsistent und deuten sowohl auf eine Hemmung als auch auf eine Stimulation des Bakterienwachstums hin. Dies lässt sich eventuell damit erklären, dass Antibiotika in der Regel eine auf bestimmte Bakterienstämme begrenzte Wirksamkeit aufweisen, weshalb durch den Wegfall von Wachstumskonkurrenzen andere Bakterienstämme besser wachsen können. In der kürzlich von THIELE-BRUHN und BECK (2005) publizierte Studie zeigte sich in den durchgeführten Tests eine dosisabhängige Abnahme der Bakterienaktivität in Folge einer Exposition gegenüber den beiden Antibiotika Sulfapyridin und Oxytetracyclin. Die ermittelten EC_{10} -Werte für die beiden Wirkstoffe lagen zwischen 0,2 und 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$, wobei die bakteriostatischen Effekte eine deutliche Zeitabhängigkeit aufwiesen. Mit der festgestellten Hemmung der Bodenbakterien war eine dosisabhängige Verschiebung des Pilz-Bakterien-Verhältnisses verbunden. Die Autoren schließen daraus, dass pharmazeutische Antibiotika auch bei umweltrelevanten Konzentrationen einen temporären Selektionsdruck auf Bodenmikroorganismen ausüben können, mit der Folge von Verschiebungen in den Populationsstrukturen.

60. Gegenüber höheren Bodenorganismen haben sich Antibiotika in der Regel als gering toxisch erwiesen. So haben beispielsweise JENSEN et al. (2003) für die Wirkung von Tiamulin, Olaquidox und Metronidazol EC_{10} -Werte in Reproduktionstests an Springschwänzen (Collembolen, *Folsomia fimetaria*) und an der Kleinringelwurmart *Enchytraeus crypticus* zwischen 61,2 und 722 mg/kg ermittelt.

61. Antiparasitika werden entwickelt, um insbesondere gegen Arachniden (z. B. Milben), Insekten, Protozoen sowie Rund- und Plattwürmer toxisch zu wirken, ohne dabei den behandelten Organismus, meistens Säugetiere, zu schädigen. In der Regel beruht ihre Wirkung auf einer Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels oder des Nervensystems der Parasiten. Damit besitzen diese Wirkstoffe das Potenzial, schon bei relativ geringen Konzentrationen auch andere Organismen aus der gleichen Familie zu schädigen. So wird das Insektizid Avermectin (zu dieser Wirkstoffklasse gehören ebenso Abamectin und Ivermectin) unter anderem zur Behandlung gegen Endo- und Ektoparasiten eingesetzt, wobei der Wirkstoff zu einem hohen Anteil unverändert wieder ausgeschieden wird. Abamectin und Ivermectin können bei sehr unterschiedlichen Arthropoden (Gliederfüßler) Effekte hervorrufen. Dabei variieren die Intensität der Wirkung und die Wirkdauer nach der Ausscheidung zwischen den Nicht-Zielorganismen wie Käfern, Fliegen oder Regenwürmern. Beispielsweise lagen die für Springschwänze und Kleinringelwürmer ermittelten Konzentrationen, ab denen eine

Wirkung in Langzeittests (mindestens 21 Tage) feststellbar war, bei 0,26 bzw. 3 mg/kg. Untersuchungen von SOMMER et al. (1992) zeigten bei einer Ivermectin-Konzentration von 1,6 mg/kg eine komplette Hemmung der Larvalentwicklung von Mistkäfern. In Dung von Tieren, die 17 Tage vorher behandelt wurden, überlebte nur die Hälfte der Larven, obwohl die Stoffkonzentration inzwischen auf 0,3 mg/kg abgesunken war. Andere Studien bestätigen die Beobachtung, dass auch nach einem längeren Zeitraum (bis zu 40 Tage), die in den Ausscheidungsprodukten weiterhin nachweisbaren Ivermectingehalte zu einer Schädigung der Koprobionten führen können. Koprobionte Insekten und Würmer bauen Exkreme ab und sind somit für die Wiederaufbereitung der Nährstoffe Kohlenstoff, Phosphat und Stickstoff im Stoffkreislauf von besonderer ökologischer Bedeutung. Verschiedene Studien konnten eine Beeinträchtigung des Faecesabbaus durch den Einsatz von Ivermectin oder auch Anthelminthika (Arzneimittel gegen Wurmerkrankungen) bestätigen (ROSENKRANZ und ASSMAN 2005; SOMMER und BIBBY 2002). Da Ivermectin im stärkeren Maße Effekte bei Insekten hervorruft, ist in erster Linie an solchen Standorten, wo der Dungabbau durch diese dominiert wird, eine Beeinträchtigung der Abbaurate durch den Einsatz dieses Wirkstoffes bei Weidetieren zu beobachten (SVENDSEN et al. 2003). So zeigten ökotoxische Tests an Regenwürmern nur eine geringe Wirkung von Ivermectin (SVENDSEN et al. 2005). Zunächst können durch den Einsatz von Antiparasitika dungabbauende Insektenpopulationen gehemmt und Dekompositionsprozesse gestört werden. Da es unter den dungabbauenden Larven auch spätere Predatoren oder Bestäuber gibt, sind indirekte Wirkungen auf das Ökosystem möglich. Außerdem kann im Extremfall ein verminderter Dungabbau zu wirtschaftlichen Schäden führen, da Kühe nicht in unmittelbarer Nähe von Dunghaufen fressen, weshalb stark belastete Weideflächen für die Viehwirtschaft nur noch eingeschränkt nutzbar sind.

4.3.3 Umweltrisikobewertung

62. Auf der Grundlage von Expositionsabschätzungen und Wirkungsanalysen ist es möglich Gefahrenbeurteilungen für einzelne, in die Gewässer eingetragene Schadstoffe bzw. Arzneimittelwirkstoffe vorzunehmen. Dabei wird das Verhältnis der Predicted Environmental Concentration (PEC) und der Predicted No Effect Concentration (PNEC) bestimmt. Der PEC wird anhand von Stoffdaten zur Verbrauchs- und Eintragsmenge, sowie Rückhalterate, der Abwassermenge und dem Verdünnungsfaktor sowie Eigenschaften der Substanz (Wasserlöslichkeit, n-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient, Dissoziationskonstante für Säuren und Basen, Sorptionskoeffizient, etc.), die auf deren Verhalten in der Umwelt (Sorption an Sediment- und Bodenpartikel, Abbau, Akkumulation) hinweisen, berechnet. In dem Zusammenhang konnten zwei kürzlich veröffentlichte Monitoringstudien anhand des Vergleichs von MEC- (Monitored Environmental Concentration) und PEC-Werten

nachweisen, dass für Arzneimittelwirkstoffe wie Carbamazepin, Propranolol und Diclofenac berechnete PEC-Werte durchaus zur Abschätzung eines Umweltrisikos geeignet sind (FERRARI et al. 2003; LIEBIG et al. 2006). Der PNEC ergibt sich aus dem Quotienten der niedrigsten nachgewiesenen Wirkkonzentration und einem für den spezifischen Wirkstoff aufgrund der vorhandenen Datenlage und der Gefahren festgelegten Sicherheitsfaktor. Die Faktorfestlegung erfolgt im Rahmen der Arbeit der OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) in einem Konsensverfahren, wobei die Höhe des Sicherheitsfaktors maßgeblich durch die vorliegenden Wirkdaten für Organismen unterschiedlicher taxonomischer Gruppen und Trophieebenen mitbestimmt wird: je mehr entsprechende Daten verfügbar sind, desto niedriger der Faktor. Liegt die geschätzte Expositionskonzentration genauso oder höher als die Konzentration, ab der mit einer Wirkung gerechnet wird – was einem PEC/PNEC Verhältnis von ≥ 1 entspricht – besteht ein Risiko durch den entsprechenden Stoffeintrag für das Ökosystem.

63. In einer Studie für das Land Brandenburg erfolgte eine Abschätzung des ökotoxischen Risikos von 60 unterschiedlichen Humanarzneimittelwirkstoffen bzw. -rückständen (HANISCH et al. 2004). Danach ist für die Exposition durch die Arzneimittelwirkstoffe Ciprofloxacin-HCl und Clarithromycin (Antibiotika), Carbamazepin (Antiepileptikum), Benzalkoniumchlorid, Cocospropyldiaminguaniacetat, Glucoprotamin, Laurylpropyldiamin, Polyvidon-Iod (Desinfektionsmittel), 17α -Ethinylöstradiol (hormoneller Wirkstoff), Metformin-HCl (Antidiabetikum) und Clofibrinsäure (Lipidsenker) ein Umweltgefährdungspotenzial ableitbar (Tab. 9). Bemerkenswert ist, dass bei diesen Wirkstoffen die jährlichen Verbrauchsmengen für sich genommen keinen Hinweis auf ein mögliches Risiko geben. Beispielsweise ergab sich für 17α -Ethinylöstradiol mit einer berechneten Verbrauchsmenge für das Land Brandenburg von gerade einmal 1,6 kg pro Jahr aufgrund des hohen Wirkpotenzials das höchste PEC/PNEC-Verhältnis (500). Wobei die Höhe der Sicherheitsfaktoren innerhalb der Studie nicht immer ganz nachvollziehbar ist und deshalb das Ergebnis vorsichtig interpretiert werden muss. So wird beispielsweise in anderen Risikobewertungen ein deutlich niedrigerer Sicherheitsfaktor für 17α -Ethinylöstradiol festgelegt, wobei auch in solchen Fällen ein Umweltrisiko ermittelt wurde (s. a. MPA 2004).

Tabelle 9

Die jährliche Verbrauchsmenge, der PEC, der niedrigste Wirkungswert, der PNEC und der Quotient aus dem PEC und dem PNEC für 11 ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe

Arzneimittel-wirkstoff	Jährliche Verbrauchsmenge [kg]	PEC [µg/l]	niedrigster Wirkungswert Toxizitätstest und ermittelter Parameter/ Wirkkonzentration [µg/l]	Sicherheitsfaktor	PNEC [µg/l]	PEC/PNEC	
Benzalkoniumchlorid	700	0,31	Algentoxizität, EC ₅₀	24	200	0,12	2,1
Carbamazepin	--	0,82	Daphnientoxizität, NOEC	25	100	0,25	3,28
Ciprofloxacin-HCl	401	0,22	Bakterientoxizität, EC ₁₀	1,8	100	0,018	12,2
Clofibrinsäure	--	0,18	Daphnientoxizität, NOEC	10	100	0,1	1,8
17α-Ethinylöstradiol	1,6	0,001	Fischtoxizität, NOEC (im full life cycle test)	0,001	500	2 · 10 ⁻⁵	500
Glucoprotamin	5 023	1,48	Daphnientoxizität, EC ₅₀	500	1 000	0,5	2,96
Laurylpropylendiamin	905	0,064	Fischtoxizität, LC ₅₀	100	5 000	0,02	3,2
Metformin-HCl	7 620	5,35	Daphnientoxizität, EC ₅₀	60 000	5 000	12	0,45
Polyvidon-Iod	1 571	1,1	Fischtoxizität, NOEC	4 600	2 500	1,84	0,6
Clarithromycin	107	0,009	Bakterientoxizität, EC ₅₀	151	25 000	0,006	1,5
Cocosporylendiaminguaniacetat	3 157	2,22	Fischtoxizität, LC ₅₀	1 000	25 000	0,04	55,5
<p>-- = Verbrauchsmengen nicht bekannt; für die Berechnung des PEC wurde die höchste je in einem Brandenburgischen Oberflächengewässer gemessene Stoffkonzentration verwendet LC₅₀ (Lethal Concentration) = entspricht der Wirkstoffkonzentration, die nach einer bestimmten Expositionsdauer (in den hier aufgeführten Beispielen zwischen 24 und 96 Stunden) auf 50 % der Versuchstiere letal wirkt NOEC (No Observed Effect Concentration) = die höchste Wirkstoffkonzentration, bei der keine beobachtbaren Effekte nach längerer Expositionszeit auftraten EC₅₀ (EC₁₀) (Effect Concentration) = bei dieser Stoffkonzentration tritt bei 50 % (10 %) der Individuen ein Effekt auf</p>							
SRU/Stellungnahme Nr. 12–2007/Tab. 9; Datenquelle: HANISCH et al. 2004							

In der genannten Studie wurde ein Gefährdungspotenzial nicht ausschließlich auf der Grundlage des PEC/PNEC-Verhältnisses, sondern unter Miteinbeziehung sonstiger Stoffeigenschaften, die auf eine hohe Umweltrelevanz hinweisen, wie Persistenz und die Eigenschaft zur Bioakkumulation, abgeleitet. Nur für zwei der elf Wirkstoffe lag das

PEC/PNEC-Verhältnis unter eins. Die Autoren der Studie weisen außerdem darauf hin, dass nur für zwei Drittel der untersuchten Substanzen ausreichende ökotoxikologische Daten vorlagen, um eine valide Umweltrisikobewertung durchzuführen. Insbesondere fehlen Untersuchungen auf mögliche chronische Effekte und somit besteht die Gefahr einer Unterschätzung des Umweltgefährdungspotenzials. Für viele der untersuchten Wirkstoffe gab es nur Wirkungsdaten für ein oder zwei Trophieebenen. Kombinationswirkungen von Arzneimittelwirkstoffen konnten in der Studie ebenfalls nicht berücksichtigt werden.

Beispiel einer Einzelstoffrisikobetrachtung: 17 α -Ethinylöstradiol

17 α -Ethinylöstradiol (EE2) wird in erster Linie in der Humanmedizin als orales Kontrazeptivum eingesetzt, wobei die jährlichen Verbrauchsmengen in Deutschland bei circa 50 kg liegen. Die Ausscheidungsraten des Wirkstoffes bzw. dessen Konjugate sind mit 85 % ausgesprochen hoch, wobei der Hauptanteil (50-90 %) in konjugierter Form mit dem Urin ausgeschieden wird (RANNEY 1977). Über den Abwasserabfluss gelangt das synthetische Hormon in die Kläranlagen, in deren Passage es aufgrund seiner geringen Bioabbaubarkeit und geringen Tendenz zur Absorption mäßige Eliminationsraten aufweist. Folglich konnte EE2 in den Abläufen einiger Kläranlagen (s. BLAC 2003) nachgewiesen werden. Die Detektion des Wirkstoffes in Oberflächengewässern war dagegen in der BLAC-Studie nicht möglich, wobei hier die Bestimmungsgrenze mit 1 ng/l im Verhältnis zu den zu erwartenden Stoffkonzentrationen sehr hoch war. In der Studie von ADLER et al. (2001) wurde dagegen EE2 (konjugierte und freie Form) in 30 und 50 % der Oberflächengewässerproben nachgewiesen. Maximale Konzentrationen lagen bei 2,5 bis 3 ng/l, wobei der Median unterhalb von 0,1 ng/l lag. Man kann somit in der Regel davon ausgehen, dass die EE2-Konzentration den Wert 0,1 ng/l in Oberflächengewässern nicht überschreitet, mit der Ausnahme von Standorten in unmittelbarer Nähe von Kläranlagenabflüssen, an denen durchaus Konzentrationen oberhalb von 1 ng/l auftreten können. Der Median in der Adler-Studie für Kläranlagenabflüsse lag bei 0,4 ng/l. Die niedrigsten Wirkkonzentrationen liegen für EE2 bei 1 bis 2 ng/l. Somit ist mit negativen Effekten in der Umwelt nach den bestehenden Erkenntnissen nur in den sehr stark mit Abwässern beeinflussten Gewässerabschnitten zu rechnen. Allerdings wurde in diesem Fall kein zusätzlicher Sicherheitsfaktor bei der Wirkungsanalyse zur Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten eingerechnet.

4.3.4 Leitlinien zur Umweltrisikobewertung von Arzneimittelwirkstoffen

64. Die Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln wird derzeit auf der Basis der Leitlinien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bzw. der VICH (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products) durchgeführt (EMA o. J.; 2006). Ein wesentlicher Teil der Bewertung erfolgt auf der Grundlage von PEC- und PNEC-Werten, wobei sowohl in dem Leitfaden für Humanarzneimittel als auch in den Leitfäden für Tierarzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe eine stufenweise Vorgehensweise festgelegt wurde. In der ersten Phase erfolgen die Charakterisierung des Arzneimittelproduktes und dessen Einsatzes sowie eine Expositionsabschätzung.

65. Liegt beispielsweise für ein Humanarzneimittel die ermittelte Stoffkonzentration (PEC) im Oberflächengewässer über 10 ng/l, so ist eine Wirkungsanalyse (Phase II) für die Prüfung des Umweltrisikos vorgesehen. In dem Fall, dass dem beantragten Arzneimittel ein besonderes Risikopotenzial zugesprochen wird, beispielsweise aufgrund einer reproduktionstoxischen Wirkung, kann eine vertiefte Prüfung auch bei einem niedrigeren PEC erforderlich werden (EMA 2006).

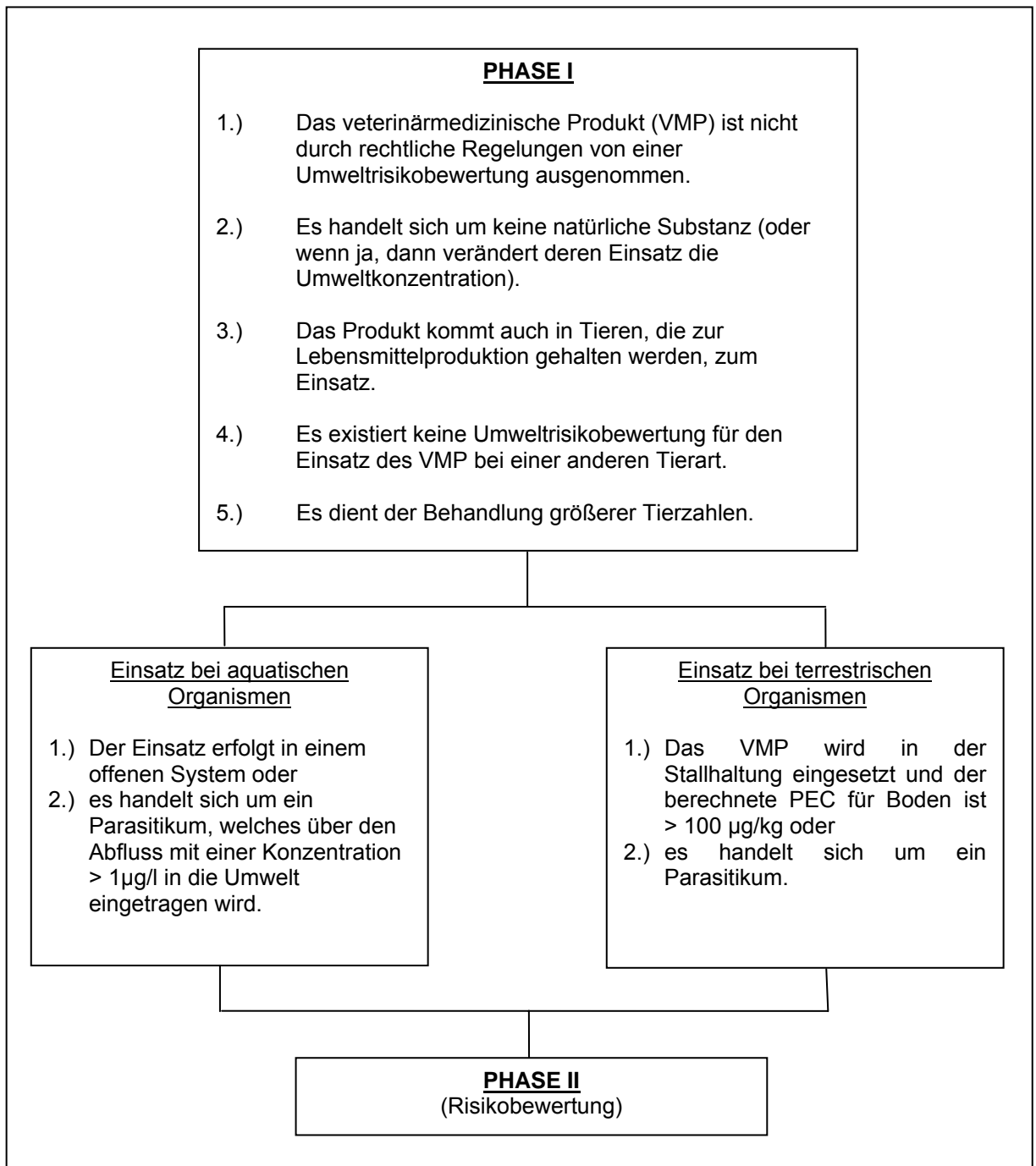
Ergeben die Tests in der Phase II, dass das PEC/PNEC-Verhältnis über 1 liegt, so sehen die rechtlichen Grundlagen für Humanarzneimittel eine genauere Charakterisierung des potenziellen Risikos mit der Erstellung einer Anleitung für Vorsorge- und Sicherheitsmaßnahmen, einer entsprechenden Beschriftung des Präparates und die Planung eventueller zukünftiger Aktivitäten wie zum Beispiel Feldstudien zum Monitoring der Belastung und der Belastungsfolgen vor. Bezüglich der zu ergreifenden Sicherheitsmaßnahmen gibt es derzeit noch keine verbindlichen Regelungen. Trotz der in den Richtlinien zum Europäischen Arzneimittelrecht verankerten Maßgabe, dass mit möglichen Umweltauswirkungen keine Versagensgründe für das Inverkehrbringen begründet werden können, muss für das Ergreifen von Sicherheitsmaßnahmen dennoch die gesamte Breite möglicher Entscheidungen zur Verfügung stehen können. Es sollte bei bekannten Umweltrisiken somit auch möglich sein, eine Zulassung nur auf bestimmte Indikationen zu beschränken oder im Extremfall, wenn der Schaden den Nutzen überwiegt, zu versagen. Für Tierarzneimittel kann die Umweltbewertung im Extremfall bereits jetzt zum Versagen der Zulassung führen (s. a. 14. Novelle AMG).

66. Bei veterinärmedizinischen Präparaten erfolgt nach dem international harmonisierten Leitfaden zur Umweltrisikobewertung von Tierarzneimitteln zuerst eine Abschätzung der maximal zu erwartenden Umweltexposition (EMA o. J.). Übersteigt diese Konzentration im Boden den Schwellenwert von 100 µg/kg, muss eine experimentelle Umweltprüfung, wie in Phase II vorgegeben, erfolgen. Der

Schwellenwert für Fischarzneimittel, die in der Aquakultur eingesetzt werden, liegt bei 1 µg/l im Ablaufwasser. Für Antiparasitika zur Behandlung von Weidetieren und Fischen ist generell, unabhängig von der Expositionsabschätzung, eine experimentelle Umweltrisikobewertung erforderlich (s. a. HICKMANN 2006).

Abbildung 2

Vereinfachtes Schema des Entscheidungsbaumes für eine Risikoabschätzung von Tierarzneimitteln (Phase I) nach dem VICH-Leitfaden



In der Phase II wird an erster Stelle unterschieden, in welchem Bereich das veterinärmedizinische Produkt eingesetzt wird: in der Aquakultur, in der intensiven Tierhaltung oder bei Weidetieren. Entsprechend der drei Verwendungsbereiche ist festgelegt, welcher Grunddatensatz erhoben werden muss. So sind beispielsweise für die intensive Tierhaltung Daten zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Präparate, zum Verhalten in der Umwelt, wie zum Beispiel dem Abbau im Boden, sowie die Wirkung auf terrestrische und aquatische Organismen vorgesehen. Diese Ergebnisse werden zur Berechnung von PEC-Werten genutzt. Ergibt sich aus der Gegenüberstellung mit berechneten Expositionen (PNEC) ein Umweltrisiko, so sind weitergehende Untersuchungen zur Wirkung in der Umwelt (Tier B) erforderlich.

67. In den Leitlinien für pharmakologisch wirksame Futtermittelzusatzstoffe (RL 2001/79/EG), wie beispielsweise Kokzidiostatika und Histomonostatika (Wirkstoffe, die Infektionen mit Einzellern (bspw. Kokzidien) vorbeugen, die aber auch antibiotische Wirkung haben können), liegen die Schwellenwerte für die summierten wichtigsten Rückstandsbestandteile, ab denen eine vertiefte Risikoprüfung notwendig wird, für Gewässer bei 0,1 µg/l, für Böden bei 10 µg/kg und für den Mist bei 100 µg/kg. Zusätzliches Kriterium ist die Halbwertszeit der summierten Rückstandsbestandteile im Mist, die für eine weitergehende Untersuchung 30 Tage überschreiten muss.

In der Verordnung 1831/2003, die die Zulassung von Zusatzstoffen zur Verwendung in der Tierernährung regelt, ist festgelegt worden, dass der Futtermittelzusatzstoff sich nicht schädlich auf die Umwelt auswirken darf (Tz. 92).

68. Für die in Tabelle 9 aufgeführten Wirkstoffe wären nach den Kriterien der Leitfäden weiterführende Untersuchungen zum Umweltrisiko bzw. ein Risikomanagement erforderlich. Da diese Arzneimittelwirkstoffe jedoch primär in Produkten enthalten sind, für deren Zulassung keine (leitfadenkonforme) Umweltrisikobewertung notwendig war, geschieht dies aber nicht. Hier besteht eine Lücke in der bestehenden Gesetzgebung, die für Altarzneimittel keine Umweltrisikobewertung vorgesehen hat (Tz. 114 f.).

4.4 Risiken für die Gesundheit

4.4.1 Indirekte Exposition über das Trinkwasser

69. In verschiedenen Studien wurden Analysen zu pharmazeutischen Wirkstoffen im Trinkwasser durchgeführt. In den meisten Fällen lagen die Konzentrationen, soweit überhaupt ein Nachweis möglich war, im ng-Bereich. In einer von WEBB et al. (2003) für das Land Brandenburg durchgeführten Studie wurde auf der Basis von im Trinkwasser ermittelten Wirkstoffkonzentrationen die tägliche beziehungsweise lebenslange Aufnahme von unterschiedlichen Wirkstoffen berechnet (s. Tab. 10). Es zeigte sich, dass die errechneten täglichen Dosen mindestens um den Faktor 1 000 niedriger lagen, als diejenigen Plasmakonzentrationen, ab denen eine therapeutische Wirkung eintritt. In etwa 90 % der Fälle differierten sie sogar um den Faktor 150 000. Letzteres entspricht etwa einer lebenslangen Stoffaufnahme von gerade Mal einem Fünftel einer therapeutischen Tagesdosis. Danach ist ein Gesundheitsrisiko für den Menschen durch eine ungewollte Aufnahme von Arzneimittelwirkstoffen über das Trinkwasser äußerst unwahrscheinlich, auch wenn prinzipiell das Vorkommen von Xenobiotika im Trinkwasser nicht wünschenswert ist. Für qualitativ gutes Trinkwasser ist gefordert, dass es frei von unerwünschten Spurenstoffen ist. Zudem darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Arzneimittel bei ihrer Einnahme immer mit gewissen Risiken verbunden sind, die nur bei zulassungskonformer Verwendung von den Vorteilen überwogen werden.

Tabelle 10

**Beispiele für berechnete indirekte Exposition gegenüber
Arzneimittelwirkstoffen aus dem Trinkwasser**

Substanz	Maximale Konzentration im Trinkwasser [ng/l]	DWI* [ng/Tag]	Therapeutische Dosis (TD) [mg/Tag]	TD/DWI	I ₇₀ ** (Lebenslange Stoff- aufnahme) [µg]
Acetyl- salicylsäure	<10	<20	30	1,5 x 10 ⁶	511
Clofibrinsäure	70	140	500	3,57 x 10 ⁶	3 577
Diclofenac	6	12	25	2,1 x 10 ⁶	307
Propranolol	<5	<10	30	3 x 10 ⁶	255
Carbamazepin	30	60	400	6,67 x 10 ⁶	1 533
Tetrazyklin	<20	<40	1 000	2,5 x 10 ⁷	1 022
17α- Ethinylöstradiol	<0,5	<1	0,01	1 x 10 ⁴	25,5

* DWI = daily drinking water intake
 ** I₇₀ = lebenslange Stoffaufnahme (basierend auf 2 l-Trinkwasseraufnahme pro Tag über 70 Jahre)
 SRU/Stellungnahme Nr. 12-2007/Tab. 10; Datenquelle: WEBB et al. 2003

4.4.2 Antibiotikaresistenzen

70. Antibiotika sind selektiv toxische Substanzen, die Bakterien töten oder deren Wachstum hemmen, ohne dabei den Makroorganismus zu schädigen. Dank dem Einsatz von Antibiotika war es in den letzten 60 Jahren möglich, eine Vielzahl von Infektionserkrankungen erfolgreich zu bekämpfen. Aber schon seit geraumer Zeit wird ein stetig steigendes Auftreten von gegenüber Antibiotika resistenten Keimen beim Menschen wie beispielsweise Tuberkelbazillen (Tuberkulose-Erreger), Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) oder resistente Salmonellen beobachtet. Besonders bedenklich ist die Entstehung von multiresistenten Bakterienstämmen (Bakterien, die gegen viele Antibiotika resistent sind), da die Übertragung derartiger Resistenzen auf humanpathogene Erreger zu Infektionen führen kann, welche nur noch mit sehr wenigen oder im Extremfall mit keinem Antibiotikum therapierbar sind. Bisher war es immer wieder möglich, neue Wirkstoffe zu entwickeln, gegen die noch keine Resistenzen bestanden. Da der medizinische Fortschritt aber inzwischen nicht mehr in der Lage ist, mit der Ausbreitung von Resistenzen Schritt zu halten, hat diese Entwicklung eine durchaus dramatische Dimension angenommen. Es wird inzwischen befürchtet, dass in der Zukunft für viele gefährliche Infektionserkrankungen, die eigentlich schon als besiegt galten, wirksame Medikamente fehlen werden (TEUBER 2000). Die WHO (World Health Organization) hat bereits 1998 die Resistenzbildung

gegenüber Antibiotika als eines der wichtigen globalen Probleme der zukünftigen Gesundheitspolitik benannt (WHO 1998).

71. Die Antibiotikaresistenz ist die Eigenschaft von Bakterien einen Mechanismus entwickelt zu haben, um gegenüber der Wirkung des Antibiotikums unempfindlich zu sein. Auf der Bakterien-DNA liegt unter Umständen ein Gen, das für ein Protein bzw. Enzym codiert, welches für die Bakterienabwehr gegen den Angriff des Antibiotikums verantwortlich ist. Dieses Resistenzgen kann an die nächste Generation – aber ebenso von einem Bakterium zum anderen – über Plasmide weitergegeben werden, wobei eine Übertragung auch auf nicht verwandte Bakterien – ein so genannter horizontaler Gentransfer – möglich ist. Dabei können so genannte Kreuzresistenzen entstehen, dass heißt, da einige Antibiotika gemeinsam am selben Wirkort ansetzen, werden mit der Ausbildung einer Resistenz gleich mehrere Antibiotika wirkungslos (s. Tz. 70). Auf diesem Wege kann eine gegen einen veterinärmedizinischen Wirkstoff entwickelte Resistenz auch in der Humanmedizin eingesetzte Antibiotika betreffen. Bekanntes Beispiel hierfür ist die Kreuzresistenz gegen Avoparcin-Vancomycin. Dieser Fall ist deshalb besonders brisant, da Vancomycin als so genanntes Reserve-Antibiotikum – es sollte nur dann eingesetzt werden, wenn gängige Antibiotika versagen – in der Humanmedizin zum Einsatz kommt (STROH 2005). Insgesamt sind das Auftreten bzw. die Entstehung von Resistenzen sehr komplexe Vorgänge, die in allen Einzelheiten bisher noch nicht aufgeklärt wurden. Daher ist die Anwendung des Vorsorgeprinzips geboten.

72. Es ist sowohl aus der Humanmedizin wie der Tiermedizin hinlänglich dokumentiert, dass bei intensivem Antibiotikaeinsatz resistente Bakterienstämme vermehrt auftreten und zum Problem werden. So konnten beispielsweise AARESTROP et al. (2001) den Zusammenhang zwischen der Verwendung von Antibiotika als Futtermittelzusatzstoffe und dem Nachweis von resistenten Bakterienstämmen bei Nutztieren dokumentieren. Überall dort, wo Antibiotika eingesetzt oder in die Umwelt gelangen, kann die Entstehung von Resistenzen durch Mutationen induziert ebenso wie die Ausbreitung von resistenten Bakterienstämmen durch Selektion gefördert werden. Dabei ist nicht zu vergessen, dass Resistenzen gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen auch natürlich in der Umwelt auftreten, da viele Antibiotika Substanzen sind, die insbesondere von Pilzen aber ebenso von Bakterien oder anderen Organismen zur Bakterienabwehr produziert werden. Allerdings ist die Abundanz der natürlich in der Umwelt vorkommenden Antibiotika sehr gering und räumlich eng begrenzt auf den Mikrolebensraum der Produzenten (KÜMMERER 2004b).

73. Inzwischen gibt es sehr deutliche Hinweise dafür, dass für die Ausbreitung von resistenten Keimen beim Menschen nicht nur der humanmedizinische Einsatz von antibiotischen Wirkstoffen – insbesondere in Krankenhäusern – von Bedeutung ist,

sondern auch der Einsatz in der Tiermedizin. Zwar konnten BYWATER und CASEWELL (2000) in einer mittels Fragebogenerhebung durchgeführten Studie nur einen Anteil der Landwirtschaft an der Resistenzausbreitung von 4 % quantifizieren. Deren Ergebnis ist aber, da es sich alleine auf eine Umfrage stützt, im hohen Maße fragwürdig.

Dagegen wiesen SMITH et al. (2005) einen engeren Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Antibiotika-Resistenzen beim Menschen und der Verwendung von Antibiotika in der Tierzucht nach. In Europa wurde bis Mitte der 1990er-Jahre Avoparcin – welches wie bereits erwähnt mit dem in der Humanmedizin eingesetzten Vancomycin eng verwandt ist – in der Landwirtschaft eingesetzt. In dieser Zeit traten (Kreuz-)Resistenzen gegen Vancomycin bei Enterokokken in Europa um ein Vielfaches häufiger auf als in den USA, wo Avoparcin verboten war, und dies obgleich Vancomycin in europäischen Krankenhäusern in deutlich geringeren Mengen als in amerikanischen Krankenhäusern verwendet wurde. Mit der Beendigung des Einsatzes von Avoparcin in Europa ging auch die Zahl der nachweisbaren Resistenzen gegen Vancomycin zurück. Hieraus und aus weiteren neueren Studien kann geschlossen werden, dass der Einsatz von Antibiotika zur Behandlung von Tieren einen erheblich höheren Einfluss auf die Resistenzausbreitung beim Menschen hat, als in der Vergangenheit angenommen wurde (JENSEN et al. 2004; KARP und ENGBERG 2004; UNICOMB et al. 2006; BfR 2003b). Die wichtigsten Verbreitungswege, über die resistente Bakterien aus der Landwirtschaft zum Menschen gelangen, sind der Kontakt mit Nutztieren, Lebensmittelprodukten aus der Tierzucht (insbesondere Fleisch-, Fisch- und Milchprodukte), mit Wirtschaftsdünger verunreinigtem Gemüse sowie der luftgetragene Transport von Stäuben aus landwirtschaftlichen Betrieben (BfR 2003a). Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass für Personen, die direkten Kontakt mit Nutztieren haben – wie Landwirte, Veterinäre und Schlachthofarbeiter –, ein größeres Risiko besteht, gegenüber resistenten Keimen exponiert zu werden. Besonders problematisch ist dabei die Übertragung von resistenten Zoonoseerregern (Krankheitserreger, die zwischen Mensch und Tier übertragen werden).

74. In der Umwelt wurden inzwischen an verschiedenen Stellen auffällige Antibiotikaresistenzen nachgewiesen: in landwirtschaftlich genutzten Böden, Krankenhausabwässern, Kläranlagen, Oberflächengewässern und in sehr geringen Konzentrationen im Grundwasser. Zu sehr geringen Anteilen wurden Resistenzgene in Trinkwasserbiofilmen detektiert (SCHWARTZ et al. 2003). Die höchsten Abundanzen wurden in Krankenhausabwässern gefunden, wobei über diesen Weg auch der Haupteintrag von multiresistenten Bakterien in die Umwelt erfolgt. In Flüssen bestand eine enge Korrelation zwischen dem Abwassereinfluss und dem Vorkommen von Resistenzgenen. Obwohl derzeit noch viele Fragen offen sind, geht man davon aus, dass der Eintrag von resistenten Bakterien in die Umwelt von größerer Bedeutung für

die Resistenzausbreitung ist als der Eintrag von Antibiotika (KÜMMERER 2004b). Ob sich die regional freigesetzten Bakterien im Ökosystem durchsetzen können oder nicht, kann derzeit nicht beurteilt werden. Inwieweit die Kontamination von Böden oder Oberflächengewässern mit resistenten Bakterien zur Ausbreitung von Resistenzen beim Menschen über den Kontakt mit kontaminierten Umweltmedien beiträgt, ist ebenfalls nicht verifizierbar. Ein hoher Anteil dieses Expositionspfades an der Problematik ist zweifelhaft. Von größerer Bedeutung für die Resistenzausbreitung ist, wie oben bereits erwähnt, der unmittelbare Kontakt mit kontaminierten Lebensmitteln und Tieren.

4.5 Zusammenfassung der Belastungslage

75. Für eine Bewertung der Belastungslage ist es sinnvoll an erster Stelle zwischen dem Einsatz von Arzneimittelwirkstoffen in der Humanmedizin und in der Veterinärmedizin zu unterscheiden. Die beiden Anwendungsbereiche unterscheiden sich insbesondere in den Eintragungspfaden und der Dominanz zum Einsatz kommender Wirkstoffe. Arzneimittel werden als Degradationsprodukte und zum Teil auch als pharmakologisch aktive Wirkstoffe von Mensch und Tier ausgeschieden. Aus allen Indikationsgruppen werden Vertreter in der Umwelt gefunden, wobei die Anzahl der bisher nachgewiesenen Wirkstoffe relativ klein ist gegenüber der Gesamtzahl verabreichter Wirkstoffe. Dabei entspricht das Spektrum der am häufigsten verabreichten Wirkstoffe nicht unbedingt dem Spektrum der für Umweltfolgen relevanten Wirkstoffe.

76. *Eintrag:* Der überwältigende Anteil der mehr als 3 000 zugelassenen Humanarzneimittelwirkstoffe wird nach der Einnahme als Stoffwechselprodukt oder als unveränderter Wirkstoff in das Abwasser abgegeben. Einige dieser Wirkstoffe haben eine hohe Mobilität und Persistenz im Wasser und werden in den Kläranlagen nur geringfügig eliminiert. Somit werden diese Humanarzneimittel hauptsächlich über ihre bestimmungsgemäße Anwendung in Oberflächengewässer und letztendlich in die Umwelt eingebracht. Die quantitativ bedeutsamsten Wirkstoffe sind in diesem Zusammenhang Diclofenac (Schmerzmittel), Clofibrinsäure (Mittel zur Senkung von Blutfetten), Carbamazepin (Mittel gegen Krampfleiden), Sulfamethoxazol (Mittel gegen bakterielle Harnwegsinfekte) und Röntgenkontrastmittel (Mittel zur Darstellung von Organstrukturen im Röntgenbild). Ethinylestradiol (Mittel zur Empfängnisverhütung) ist ein Beispiel für ein in die Umwelt eingetragenes Arzneimittel, das insgesamt nur in geringen Mengen verwendet wird, aber wegen seiner hohen Wirksamkeit auch bei sehr niedrigen Konzentrationen wirksam ist, die analytisch kaum nachweisbar sind.

Tierarzneimittel (Antibiotika, Mittel gegen Parasiten, Schmerzmittel) gelangen nach ihrer Anwendung über die Ausscheidungsprodukte in die Gülle oder den Festmist und werden zusammen mit dem Wirtschaftsdünger auf die Böden ausgebracht.

77. *Nachweis und Wirkung in der Umwelt:* Die höchsten Konzentrationen von Arzneimitteln in der Umwelt treten in unmittelbarer Nähe von Kläranlagenabläufen auf und dort, wo kontaminierter Dung ausgebracht wird. Daher muss die Aufmerksamkeit insbesondere den lokal höher belasteten Standorten und den Möglichkeiten der Verminderung der Umwelteinträge gelten. Es gibt inzwischen einige Untersuchungen zur Folgewirkung von Arzneimittelwirkstoffen, die zumeist an im Wasser lebenden Organismen durchgeführt wurden. In den meisten Fällen konnten in diesen Testsystemen Effekte nach Kurzeiteinwirkung nur in den Konzentrationen nachgewiesen werden, die deutlich höher als die Umweltkonzentrationen lagen. Leider fehlen für sehr viele Wirkstoffe Studien zur Langzeitwirkung, obwohl Erkenntnisse vorliegen, dass viele Organismen in Langzeitstudien auf sehr viel niedrigere Konzentrationen reagieren als in Kurzzeittests. Weiterhin gibt es nur sehr wenige Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen mehreren Arzneimitteln. Dabei wurden aber durchaus Hinweise auf mögliche summierende wie auch verstärkende Effekte gefunden. Ob sich die gleichzeitig in der Umwelt vorkommenden Arzneimittel häufig in ihren Wirkungen beeinflussen, ist weit gehend unbekannt und müsste untersucht werden.

78. Folglich sind die bislang zur Verfügung stehenden Ergebnisse aus Laborstudien zur Wirkung von Arzneimittelwirkstoffen auf die Umwelt nicht ausreichend, um zu bewerten, ob die Belastungen von Oberflächengewässern durch Arzneimittel die Zusammensetzung, das Vorkommen und die Lebenszyklen von Wasserorganismen verändern. Es kann daher keine Aussage getroffen werden, ob das in Warmblütern wirksame pharmakologisch aktive Prinzip für andere Organismen gültig oder nicht gültig ist. Es ist ebenso weit gehend unbekannt, ob der grundsätzlich stattfindende Eintrag von Wirkstoffen und ihren Degradationsprodukten in die Umwelt ohne Risiko für Umweltfolgen ist.

79. Nachweislich hat der Einsatz von Tierarzneimitteln gegen Wurmerkrankungen von Großtieren in der Landwirtschaft (Rinder, Pferde, Schafe) lokal einen negativen Einfluss auf dungabbauende wirbellose Tiere. Als Folge davon kann der Prozess der Nährstoffregenerierung gestört sein. Zur Abschätzung der Ausprägung einer nachhaltigen Schädigung des lokalen Milieus fehlen systematische Untersuchungen und daher ist das Risiko für Umweltfolgen durch Wirkstoffe zur Behandlung von Wurmerkrankungen nicht abschließend bewertbar. Gleiches gilt für auf die Böden aufgebrachte andere Tierarzneimittel, insbesondere Antibiotika, für die ebenfalls bewertungsrelevante Daten fehlen. Die Anwendung von antibiotischen Wirkstoffen in

der Landwirtschaft sollte aus Vorsorgegründen noch stärker als bisher auf die Behandlung erkrankter Tiere konzentriert werden. Einige Wirkstoffe werden in die Umwelt weit verbreitet eingetragen, ohne eine Schädigung für Organismen zu entfalten. Für viele Wirkstoffe fehlen aber noch die Begründungen für einen umweltisikofreien Umgang und dieser sollte geführt werden. Außerdem können Tierarzneimittelwirkstoffe nach der Bodenpassage oder über Abschwemmung in die Oberflächengewässer und von dort wiederum ins Grundwasser oder die Meere verfrachtet werden.

80. Der Beleg eines umweltisikofreien Umgangs mit Arzneimittelwirkstoffen ist voraussichtlich mit überschaubarem Aufwand zu führen und ist insgesamt essenziell, um über den Arzneimitteleinsatz in der benötigten Breite rational und ressourcenschonend entscheiden zu können. Dafür wäre unter anderem ein umfangreiches Umweltmonitoring mit Hilfe von Bioindikatoren zielführend. Dieses Programm müsste allerdings die natürlichen Variabilitäten in den Testparametern und die sich häufig ändernden Belastungssituationen einbeziehen können. Solche Untersuchungen dürfen in den Erwartungen nicht überfrachtet werden und die Interpretation der Daten ist aufgrund der Komplexität des Systems nicht einfach.

81. *Umweltisikobewertung:* Trotz des bestehenden Wissensdefizits konnte bereits für einige Wirkstoffe ein Umweltisiko abgeleitet werden. Dazu gehört auch das häufig verabreichte Mittel gegen Schmerzen und Entzündungszustände Diclofenac, das im Verdacht steht, Nierenschädigungen zum Beispiel bei Fischen zu verursachen. Im Zusammenhang mit einem Umweltisiko durch einen mengenmäßig gering eingetragenen Wirkstoff ist insbesondere die östrogene Wirkung von 17 α -Ethinylöstradiol zu nennen.

82. Insgesamt ist festzuhalten, dass nach den bestehenden Erkenntnissen negative Umwelteffekte durch den Eintrag von Arzneimitteln in erster Linie dort zu erwarten sind, wo besonders hohe Stoffkonzentrationen auftreten, wie in unmittelbarer Nähe zu Kläranlagenabläufen und an Orten, an denen kontaminierter Dung bzw. Wirtschaftsdünger auf die Böden gelangt. Zu den in diesem Zusammenhang besonderes beachtenswerten Arzneimittelwirkstoffen gehören schmerzlindernde Wirkstoffe, hormonell aktive Substanzen, Antibiotika und Antiparasitika.

83. *Gesundheits- und sonstige Risiken:* Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand stellt der Eintrag von Arzneimittelstoffen in die Umwelt und der Übergang in das Trinkwasser kein Gesundheitsrisiko für den Menschen dar, weil die Konzentrationen sehr viel geringer als bei einer therapeutischen Anwendung sind. Dennoch kann die Belastung des Wassers mit Arzneimitteln eine erhebliche und teure Problemlage für die Gewinnung von qualitativ gutem Trinkwasser sein, weil die gesundheitliche Unbedenklichkeit nur einen Teilaspekt bei der Trinkwasserqualität abdeckt, die

ansonsten auch von Farbe, Geruch, Geschmack und der Reinheit vor unerwünschten Spurenstoffen bestimmt wird.

84. Die stetig zunehmende Ausbreitung von multiresistenten Bakterienstämmen in Kliniken und die Belastung von Klärschlämmen mit Antibiotika bereitet zunehmend Probleme. Zum einen besteht die Gefahr, dass die bakterielle Reinigungsstufe in den Kläranlagen gestört wird und zum anderen sind im Fall multiresistenter krankheitserregender Keime die Risiken für die Gesundheit des Menschen offensichtlich. Derzeit bereiten bereits vielfach resistente Erreger der Tuberkulose große Probleme, obwohl in der Vergangenheit diese Infektionskrankheit überwunden zu sein schien. Offensichtlich hat die Anwendung von antibiotischen Wirkstoffen in der Landwirtschaft einen nicht zu vernachlässigenden Anteil an der Gesamtproblematik. Insbesondere aus diesem Grunde gebietet es sich, den Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft in noch stärkerem Maße als bisher zu reduzieren. Dabei erfolgt der Transfer der resistenten Bakterien aller Wahrscheinlichkeit primär über den menschlichen Kontakt zu Tieren oder kontaminierten Landwirtschaftsprodukten und nicht über den Kontakt mit antibiotikabelasteten Umweltmedien wie Böden und Klärschlämmen.

5 Rechtliche Regelungen zum Schutz der Umwelt

85. Ein europäisches Zulassungsverfahren für Arzneimittel gibt es seit dem 26.01.1965 (RL 65/65/EWG). Im Vordergrund stand damals aufgrund negativer Erfahrungen – wie etwa – beim Contergan-Fall die Sicherheit der Patienten. Umweltbelange wurden in der Zulassung erst sehr viel später berücksichtigt. Inzwischen wird in den rechtlichen Regelungen für die Zulassung von Arzneimitteln zwischen Humanarzneimitteln, Tierarzneimitteln und Futtermittelzusatzstoffen unterschieden.

Vorschriften, nach denen im Zulassungsverfahren auch die Umweltrisiken der Präparate geprüft werden müssen, gibt es für Tier- und Humanarzneimittel seit 1990 bzw. 1993 (s. u.). Sämtliche Arzneimittel, die vor dem In-Kraft-Treten dieser Vorschriften im Verkehr waren, und auf deren Verwendung ein Großteil der in den Umweltmedien nachzuweisenden Wirkstoffe zurückzuführen ist, wurden keiner Umweltprüfung unterzogen. Es wird deshalb seit längerem über ein entsprechendes "Altstoffprogramm" für Tier- und Humanarzneimittel nachgedacht.

5.1 Humanarzneimittel

86. Eine Umweltrisikobewertung von Humanarzneimitteln wurde 1993 mit der RL 93/39/EWG eingeführt. In der dann später verabschiedeten RL 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel wurde festgelegt, dass dem Zulassungsantrag *sofern zutreffend, Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Lagerung des Produkts, seiner Verabreichung an Patienten und für die Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe potenzieller Risiken, die das Arzneimittel für die Umwelt darstellt*, beizufügen sind.

87. Die Europäische Kommission hat 2001 einen Vorschlag für eine Reform des europäischen Arzneimittelrechts vorgelegt (KOM 2001/404), mit dem primär die Stärkung der Arzneimittelsicherheit sowie die Straffung des europäischen Zulassungsverfahrens verfolgt wurde. Auf der Grundlage von Vorschlägen des Europäischen Rates wurden umweltrelevante Gesichtspunkte bei der Umsetzung der Reform berücksichtigt (KERN 2004). Umgesetzt wurde die Reform unter anderem mit der RL 2004/27/EG, welche die RL 2001/83/EG ändert. Nach der jetzigen Gesetzgebung müssen Umweltauswirkungen von Humanarzneimitteln geprüft und diese Bewertung dem Zulassungsantrag beigelegt werden. Dieses betrifft jetzt sämtliche neue Zulassungen.

Im Einzelfall sind Sonderbestimmungen zur Begrenzung der Umweltauswirkungen vorgesehen. Derzeit fehlt scheinbar eine Konkretisierung wie derartige Maßnahmen aussehen können. Begrenzungen der Umweltauswirkungen können im Einzelfall durch Verwendungsbeschränkungen erfolgen. Die Richtlinie enthält den Zusatz, dass die möglichen Umweltauswirkungen kein Kriterium für die Versagung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen sein dürfen. Hier ist der Abwägungsgrundsatz enthalten, dass der therapeutische Nutzen für das erkrankte Individuum in der Abwägung über mögliche Schadefekte für die Umwelt zu stellen ist. Dem Grundsatz kann zweifelsohne gefolgt werden, allerdings ist zu fordern, dass der therapeutische Nutzen den Alternativen überlegen ist und eine breite, wenig kontrollierbare Verwendung, zum Beispiel durch verschreibungsfreies Inverkehrbringen zur Selbstmedikation, unterbunden wird. Damit müsste der Zulassungsprozess in Richtung einer Abwägung von Alternativen und der Begründung der Behandlungsnotwendigkeit weiterentwickelt werden, was einen bislang nicht im Arzneimittelrecht implementierten Ansatz der Bilanzierung der Umweltgesamtbelastung beinhalten müsste. Ein weithin unterschätztes Problem bleibt aber nach wie vor das ungeheuer große Ungleichgewicht in der Begründungspflicht für Umweltauswirkungen bei Neuzulassungen gegenüber denjenigen der bereits zugelassenen Arzneimittel, was allenfalls verfahrensbedingt aber nicht hinsichtlich des realen Umweltrisikos begründbar ist.

88. Die RL 2004/27/EG wurde im Wesentlichen mit dem 14. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (AMG) ins Deutsche Recht umgesetzt. Für die Umweltbewertung von Humanarzneimitteln wurde kürzlich ein europäischer Leitfaden verabschiedet, der am 01.12.2006 in Kraft getreten ist (EMEA 2006).

5.2 Tierarzneimittel

89. Für Tierarzneimittel wurde eine Umweltprüfung mit der EU-RL 90/676/EWG vom 13.12.1990 verbindlich eingeführt (RÖNNEFAHRT et al. 2002). Somit sind inzwischen ökotoxische Standardtests beispielsweise an Regenwürmern, Wasserflöhen und Algen – soweit eine signifikante Exposition abgeschätzt wird – für die Zulassung unumgänglich. Konkrete Vorgaben für ein Prüfschema für Tierarzneimittel wurden allerdings erst 1998 mit dem In-Kraft-Treten eines europäischen Leitfadens zur Abschätzung des Umweltrisikos von Tierarzneimitteln geschaffen, welcher inzwischen durch einen international harmonisierten (VICH-)Leitfaden abgelöst wurde (EMEA 1997; EMEA o. J.). Aus diesem Grund wurden alle veterinärmedizinischen Wirkstoffe, die vor diesem Zeitpunkt zugelassen wurden, keiner leitfadenskonformen Umweltbewertung unterzogen. Gleiches galt bis zum In-Kraft-Treten der RL 2004/28/EG auch für Generika aufgrund der bereits bestehenden Zulassungen der Referenzprodukte, selbst wenn für diese zum Zeitpunkt der Zulassung eine Umweltrisikoprüfung nicht vorgesehen war. Inzwischen muss für Generika, bibliografische Zulassungen und Verlängerungsverfahren (5 Jahre nach der Erstzulassung sieht das Arzneimittelrecht eine einmalige Verlängerung der Zulassung vor) ebenfalls eine vollständige Umweltrisikobewertung vorgelegt werden.

90. Nur bei den Tierarzneimitteln gibt es die Möglichkeit, die Zulassung aufgrund der Feststellung eines schweren Umweltrisikos zu versagen. Die derzeit aktuelle RL 2004/28/EG (Änderung der RL 2001/82/EG) besagt, es ist *die Genehmigung zu versagen, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels unter den genehmigten Verwendungsbedingungen ungünstig ausfällt*. In der Richtlinie sind die Begriffe "Risiko" und "Nutzen-Risiko-Verhältnis" klar definiert. So umfasst das Risiko auch *jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt*. Unter Nutzen-Risiko-Verhältnis wird *eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zum Risiko* verstanden. Damit ist die Umweltverträglichkeit ein verbindliches Kriterium für die Zulassung von Tierarzneimitteln.

91. Die genannten Richtlinien wurden weitestgehend mit der 5., 7. und 14. Novelle des AMG auf nationaler Ebene umgesetzt. So sieht § 28 AMG vor: Ergibt die Prüfung der Umweltverträglichkeit eines neuen Tierarzneimittels Anlass zur Besorgnis, entscheidet die zuständige Bundesbehörde (Bundesinstitut für Risikobewertung, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) im Einvernehmen mit dem

Umweltbundesamt über Auflagen zum Schutz der Umwelt (KOSCHORRECK 2005). Die erteilten Auflagen zielen auf eine Reduzierung der Umweltbelastung ab, beispielsweise auf eine Einschränkung des Zugangs der mit Arzneimitteln behandelten Weidetiere zu Oberflächengewässern. Erfahrungen des Umweltbundesamtes, das seit 1998 die Umweltauswirkungen von Tierarzneimitteln bewertet, zeigen, dass die Zulassungen von derartigen Wirkstoffen häufig – insbesondere bei Antibiotika und Antiparasitika – mit Auflagen zum Schutz der Umwelt verknüpft werden müssen. So wurden 329 Tierarzneimittel im Zeitraum von 1998 bis 2004 bewertet, von denen 87 nur mit Auflagen und 4 gar nicht vermarktet werden dürfen (UBA 2005). Allerdings ist es fraglich, inwieweit solche Auflagen zielführend sind, solange deren Einhaltung nicht mit Hilfe eines adäquaten Monitorings überwacht werden kann.

5.3 Futtermittelzusatzstoffe

92. Für Futtermittelzusatzstoffe, bei denen es sich nicht um Enzyme oder Mikroorganismen handelt, wurde bereits 2001 ein europäisches Umweltbewertungskonzept verabschiedet (2001/79/EC) (Tz. 67).

Das Europäische Parlament und der Rat haben am 22.09.2003 die neue Verordnung über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung (EG 1831/2003) verabschiedet. Zweck der Verordnung ist die Einführung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Zulassung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Futtermittelzusatzstoffen. Als Futtermittelzusatzstoffe zugelassen werden dürfen danach nur technologische, sensorische, ernährungsphysiologische und zootechnische Zusatzstoffe sowie Kokzidiostatika und Histomonostatika. Darunter fallen somit auch Substanzen, die die Tierproduktion, die Leistung und das Wohlbefinden der Tiere positiv beeinflussen. Generell gehören Tierarzneimittel – ausgenommen von den Kokzidiostatika und Histomonostatika – nicht zu den Futtermittelzusatzstoffen. Bei den zuletzt genannten pharmazeutischen Wirkstoffen wird allerdings noch geprüft, ob deren Zulassung bis zum 31.12.2012 begrenzt werden soll. Nach der Verordnung dürfen Antibiotika, ausgenommen der bereits erwähnten Kokzidiostatika und Histomonostatika, seit dem 01.01.2006 nicht mehr als Futtermittelzusatzstoff verwendet werden.

Der Verordnungstext beinhaltet das Ziel, ein möglichst hohes Schutzniveau für die Gesundheit des Menschen, der Tiere und für die Umwelt anzustreben. Aus diesem Grund wurde festgelegt, dass sich der Futtermittelzusatzstoff nicht schädlich auf die Gesundheit von Tier und Mensch oder auf die Umwelt auswirken darf.

6 Maßnahmen zur Minderung der Belastungslage

6.1 Dokumentation des Wirkstoffverbrauchs und Monitoring

93. Bisher wurde die Gewässerbelastung mit Arzneimittelwirkstoffen im Wesentlichen durch Untersuchungen zu einzelnen Arzneimitteln in einem Umweltkompartiment dokumentiert. Eine Ausnahme hiervon sind die vom BLAC 1998 und 2003 veröffentlichten ausführlichen Untersuchungen über den Eintrag und das Verhalten von derartigen Wirkstoffen in aquatischen Systemen. Insgesamt bleibt aber weiterhin Bedarf, die Belastung der Umwelt durch Arzneimittel im stärkeren Maße als bisher zu dokumentieren. Allerdings ist ein umfassendes Monitoring weder technisch durchführbar noch hinsichtlich des Aufwand-Nutzen-Verhältnisses insgesamt wünschenswert. Dennoch sind zielgerichtete Programme zum Monitoring der Belastungssituation an ausgewählten Standorten und zu ausgewählten Arzneimitteln, die in ihrem Umweltverhalten Modellcharakter für den Erkenntnisgewinn haben, absolut unverzichtbar. Deshalb empfiehlt es sich, in bestehende Programme, die beispielsweise zur Umsetzung der Wasserrahmenrichtlinie durchgeführt werden, Messungen von Arzneimittelwirkstoffen, die aufgrund ihrer Wirkung, Persistenz oder Mobilität eine hohe Umweltrelevanz besitzen, einzuschließen. Beispielsweise gilt Clofibrinsäure als Markersubstanz für das Erkennen der Verteilung von Wirkstoffen in der Umwelt.

94. Ein wesentliches Hindernis auf dem Weg zu einer zufrieden stellenden Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln bleibt die fehlende Systematik in der Ermittlung umweltrelevanter Daten. Die Methoden für eine Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln für die Zulassung sind inzwischen ausgereift, bleiben aber notwendigerweise auf den Einzelstoff beziehungsweise die Zubereitungen bezogen. Zuverlässige Verbrauchsmengendaten für alle zugelassenen Zubereitungen eines Wirkstoffes fehlen jedoch. Zwischen den Neuzulassungen und den auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln gibt es ein großes Ungleichgewicht in beurteilungsrelevanten Daten.

Besonders unbefriedigend ist auch, dass der tatsächliche Einsatz von Arzneimitteln in der Landwirtschaft nicht zuverlässig nachvollzogen werden kann. So gibt es nur eine Studie, in der versucht wurde, den Verbrauch von Tierarzneimitteln in Deutschland zu berechnen. Ebenso ist es kaum möglich, Regionen mit intensiver Tierhaltung von anderen abzugrenzen, obwohl der Stoffeintrag in Gewässer und Böden regional bezogen unterschiedlich sein wird und demzufolge auch unterschiedliche Maßnahmen zu ergreifen wären. Beispielsweise sollte die Dokumentation des Antibiotikaverbrauchs

intensiviert werden, um zu prüfen, ob die Entwicklung des Antibiotikaverbrauchs zu Therapie Zwecken tatsächlich, wie vermutet und teilweise belegt ist, eine Ausweichreaktion auf das Verbot des Zusatzes zu Futtermitteln widerspiegelt. Auch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) weist mit Nachdruck darauf hin, dass der Vollzug zur Überwachung der Vertriebswege von antimikrobiellen Substanzen verbessert und eine gesetzliche Grundlage zur Erfassung der Verbrauchsmengen geschaffen werden sollte, um das Risiko für die Erzeugung multiresistenter Keime wirksam zurückzudrängen (BVL 2005).

95. Nach der derzeitigen Gesetzgebung sind Veterinärmediziner und Landwirte verpflichtet, die Abgabe bzw. den Einsatz von apotheken- und verschreibungspflichtigen Arzneimitteln aufzuzeichnen (Art. 66 Abs. 2 RL 2004/28/EG). Sinn dieser rechtlichen Regelung ist das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelrückständen in tierischen Lebensmitteln einzuschränken. Diese Maßnahmen sollen dazu beitragen, die Transparenz über den Arzneimittelverkehr in der Tierzucht zu erhöhen und in stärkerem Maße als bisher möglich, etwaigen illegalen Kauf und Einsatz von Arzneimitteln zu erschweren. Die auf diesem Wege erhobenen Daten würden sich insgesamt gut für eine Risikobewertung der Umweltrelevanz eines Arzneimitteleintrags eignen. Dafür wäre es allerdings erforderlich, eine vergleichbar vollständige Übersicht über den Arzneimittelverkehr in der Humanmedizin zu ermöglichen und die Apotheken in die Dokumentation der Medikamentenabgabe einzubinden.

96. Der Eintrag von Arzneimitteln aus Fischzuchtanlagen wurde bisher in Deutschland noch nicht hinreichend untersucht. Gerade in diesem Bereich gibt es erhebliche Lücken in der Kontrolle des Mitteleinsatzes. Gleichzeitig besteht von Seiten der Teichwirte Bedarf an kompetenter Beratung für das Erkennen, die Behandlung und die Verhütung von Fischkrankheiten.

Die Zierfischzucht und -haltung ist ein weiteres Beispiel für einen Anwendungsbereich, in dem erhebliche Defizite in der Kontrolle und Nachverfolgung der Arzneimittelwege vorliegt. Offenbar werden hier große Mengen Wirkstoffe über sehr unterschiedliche Wege bezogen (Apotheken, Tierärzte, Internetfirmen), wobei auch Substanzen zum Einsatz kommen, die für die Behandlung von Fischen nicht zugelassen sind (s. a. HUSCHEK und KRENGEL 2003). Neben dem illegalen Einsatz von Arzneimitteln und Chemikalien stellt sich außerdem das Problem von falschen Therapieansätzen und unsachgemäßer Entsorgung von kontaminierten Behandlungswässern und Reststoffen. In ähnlicher Weise wie in der Fischzucht zur Nahrungsmittelproduktion mangelt es hier an kompetenter Beratung und an Ansprechpartnern für die Verbraucher und Züchter, da es unter den Tierärzten nur sehr wenige Spezialisten für Fischkrankheiten gibt. Es fehlt den verantwortlichen Behörden – in diesem Fall den

Veterinärämtern – oftmals Personal, um auch nur annähernd zufrieden stellend ihrer Kontrollaufgabe in diesem Bereich nachzukommen. Dies ist kritikwürdig, da über diesen Arzneimiteleininsatz relevante Schadstoffmengen in die Umwelt gelangen. Somit ist es dringend erforderlich, die notwendigen Kapazitäten und Vernetzungen zwischen den verantwortlichen Behörden zur Überwachung zu optimieren bzw. auszugestalten. Außerdem sollte die Aufklärung der Verbraucher und Züchter verbessert werden. Es bietet sich an, mit einem Kompetenzzentrum einen Adressaten für die vielfältigen Fragen zur Fischgesundheit einzurichten.

6.2 Humanarzneimittel

6.2.1 Verbrauchsmengen und Entsorgung

97. Für einige in großen Mengen eingesetzte Humanarzneimittel konnte bereits auf der Grundlage der bestehenden oftmals sehr begrenzten Datenlage abgeleitet werden, dass ein Umweltrisiko vorliegt. Dies betrifft so unterschiedliche Wirkstoffe wie Clarithromycin (Antibiotikum), Carbamezepin (Mittel gegen Krampfleiden), Benzalkoniumchlorid, (Desinfektionsmittel), 17α -Ethinylöstradiol (Mittel zur Empfängnisverhütung) und Metformin-HCl (Antidiabetikum). Der Heilmittelverbrauch in Deutschland steigt stetig. Daher wird der Bedarf an einer Bewertung der Relevanz des Eintrags immer dringlicher, weil mit dem steigenden Verbrauch notwendigerweise auch steigende Einträge in die Umwelt verbunden sind (DINGERMANN 2006). Im Zuge der derzeit stattfindenden Reorganisation der Gesundheitsversorgung wird der Gebrauch hochdosierter und hochwirksamer Arzneimittelwirkstoffe am Patienten besonders bei Großklinika der Maximalversorgung intensiviert. Durch Verkürzung der Liegezeiten (so genannte *fast-track* Mobilisierung) und Spezialisierung auf bestimmte Therapiegebiete (so genannte *diagnosis related groups*, – DRG, orientiertes Versorgungsspektrum) erhöht sich zwangsläufig die Intensität des Arzneimittelverbrauchs, weil gerade die ersten Tage medizinischer Versorgung arzneimittelintensiv sind.

Forderungen nach einem Verbot des Einsatzes von Arzneimitteln allein aus Gründen des Umweltschutzes sind kaum zu rechtfertigen. Ohnehin wären auch an eine Einschränkung der Zulassung ohnehin sehr hohe Maßstäbe anzulegen. Deshalb sollten sich die Maßnahmen zur Reduzierung eines Eintrags in die Umwelt zunächst auf eine verbesserte Aufklärung über das Umweltrisiko bestimmter Wirkstoffe und die Gewährleistung einer dem Stoffrisiko angepassten Entsorgung von abgelaufenen bzw. nicht mehr verwendeten Arzneimittelresten konzentrieren. In den rechtlichen Regelungen für Neuzulassungen ist vorgesehen, dass im Falle eines nachgewiesenen Umweltrisikos die verantwortliche Fachbehörde – in diesem Fall das Umweltbundesamt – Vorschläge zur Minderung des Risikos vorlegen soll. Allerdings sind die Ausführungsbestimmungen dazu noch nicht ausgearbeitet.

98. Eine dem Stoffrisiko entsprechende Entsorgung von Arzneimittelresten kann am sichersten über ein Sammelsystem bei den Apothekern gewährleistet werden, da diese über die fachliche Kompetenz zur Beurteilung eines möglichen Stoffrisikos verfügen. Durch die RL 2004/27/EG waren die Mitgliedstaaten aufgefordert, bis Ende Oktober 2005 ein geeignetes Rückgabesystem für Medikamentenreste einzurichten. In Deutschland sind derzeit 15 000 von 21 000 öffentlichen Apotheken an das Rückführungssystem des größten Anbieters angeschlossen (JUNG 2005). Daneben werden Medikamentenreste – je nach kommunalem Sammelsystem – in der Regel auch über die kommunalen Problemmüllsammelstellen zurückgenommen. Es kann davon ausgegangen werden, dass Deutschland damit die europarechtlichen Vorgaben weit gehend erfüllt. Sowohl für Verbraucher als auch Apotheker und Ärzte wäre eine eindeutige Verpackungskennzeichnung von Präparaten, die eine mögliche Umweltgefährdung darstellen, sehr hilfreich. Mit der Kennzeichnung sollte der Hinweis zum Beispiel auf dem Beipackzettel verbunden werden, dass diese Medikamente auf keinen Fall über die Kanalisation entsorgt werden dürfen, sondern möglichst bei den Apotheken abzugeben sind.

99. Die Verschreibung von dem Therapiebedarf angepassten Packungsgrößen ist ein weiterer Beitrag zur Reduktion der zu entsorgenden Medikamentenmengen. So sieht die Packungsgrößenverordnung ein dreiteiliges System mit den Einstufungen nach kurzer (N1), mittlerer (N2) und langer (N3) Therapiedauer vor (PackungsV §1). Hier sind Apotheker und Ärzte aufgefordert eine therapieangepasste Packungsgröße zu empfehlen bzw. zu verschreiben.

6.2.2 Abwasserreinigung

Abwasser

100. Arzneimittel sind in der Regel sehr gut lösliche und mobile Substanzen, die zum großen Teil ungemindert die Kläranlagen passieren. Bei einigen Wirkstoffen hängt der Abbau in der Kläranlage stark von den Betriebsbedingungen wie dem Schlammalter ab (HEBERER 2006). Da in der konventionellen mechanisch-biologischen Abwasserbehandlung jedoch nur ein Teil der Arzneistoffe eliminiert wird, wären für eine Verbesserung der Abwasserreinigung aufwändigere Verfahren notwendig. In dem EU-Verbundprojekt POSEIDON wurden mögliche Reinigungsverfahren untersucht. Als sehr effektiv erwiesen sich dabei die Ozonung des gereinigten Abwassers und der Advanced Oxidation Process (AOP), indem die Verwendung von Ozon, Wasserstoffperoxid und UV-Bestrahlung kombiniert werden (TERNES 2004). Bereits früher wurde darauf verwiesen, dass für eine weitere Minderung der Schadstoffgehalte in Abwässern Belebungsanlagen, die um Mikrofiltrations- und Ultrafiltrationsmembranen ergänzt werden, zielführend wären (SRU 2004, Tz. 498 ff.).

Für eine Erfolg versprechende Elimination gelöster Umweltchemikalien und Arzneimittel müssten diese Anlagenteile allerdings durch Nanomembranfiltrationstechniken oder aufwändige Oxidationsverfahren unter Einsatz von Ozon oder Peroxid zuzüglich einer Aktivkohlefiltration erweitert werden. In einer Studie von HERBERER und FELDMANN (2004) konnte die hohe Effizienz von Nano- und Umkehrosmosefiltrationstechniken in der Minderung von Arzneimittelbelastungen – die Eliminationsraten lagen bei über 97 % – dokumentiert werden.

In Versuchen mit der Ozonung von gereinigtem, realem Berliner Abwasser in einer halbtechnischen Anlage wurden die Ergebnisse des POSEIDON-Projektes bestätigt. Mit Ausnahme einiger Substanzen, vor allem der Röntgenkontrastmittel, wurden die untersuchten Arzneimittelwirkstoffe vollständig eliminiert. Die Eliminationsleistung für Röntgenkontrastmittel konnte durch zusätzliche Dosierung von Wasserstoffperoxid auf bis zu 60 % gesteigert werden. Eine vorgeschaltete Ultrafiltration erwies sich dabei als nicht notwendig. Bei einer Untersuchung des behandelten Wassers mittels verschiedener ökotoxikologischer Tests gab es keinen Hinweis auf ein ökotoxikologisches Gefährdungspotenzial der Oxidationsprodukte. Für das Verfahren wurden Kosten von 1,0 bis 2,2 ct/m³ Abwasser errechnet (BAHR et al. 2007).

101. SCHRADER et al. (2006) haben an einer Versuchskläranlage mit realem Abwasser ohne Zudosierung die Wirksamkeit der Verfahren Membranbelebungsreaktor, nachgeschaltete Membranfiltration, Zumischung von Pulveraktivkohle zum Belebtschlamm sowie Ozonung untersucht. Die untersuchten Arzneimittelwirkstoffe Ibuprofen, Naproxen, Carbamazepin und das Insektenabwehrmittel Diethyltoluamid (DEET) wurden vor allem durch die Aktivkohle zu 33 bis 97 % entfernt, gute Eliminationsraten zeigte auch die Ozonung. Durch die Ozonung entstehen Oxidationsprodukte, bei denen die pharmakologisch aktive Gruppe der Arzneimittelwirkstoffe inaktiviert ist. Die Wirkungen dieser Folgeprodukte in der Umwelt sollten näher untersucht werden, ebenso wie die Wirkungen der von Mensch und Tier ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte von Arzneimitteln.

Letztlich existiert keine Technik, die alle Arzneimittelwirkstoffe gleichermaßen wirksam eliminiert. Insgesamt ist aber festzustellen, dass nunmehr Techniken zur Verfügung stehen, die eine weitere deutliche Reduzierung von Arzneimittelrückständen in Abwässern ermöglichen. Eine großtechnische Erprobung und weitere Untersuchung bietet sich gerade bei sensiblen Gewässern und Standorten mit besonderer Belastung und besonderem Arzneimittelspektrum an.

102. Nach groben Abschätzungen würde die Installation und Betreibung einer Abwasserzonungsanlage die Abwasserreinigungskosten um etwa 0,01 bis 0,05 €/m³ anheben, für die Aktivkohlezumischung werden rund 0,2 €/m³ veranschlagt, und für die Membrantechnologie liegen Schätzungen von 0,3 bis 0,5 €/m³ bzw. 0,19 €/m³ vor,

wobei hier die Frage der Art der Technologie entscheidend ist und weitere Entwicklungen in diesem Bereich den Preis senken dürften (LIEBIG 2005; SCHRADER et al. 2006; TERNES et al. 2004; BAHR et al. 2007). Im Einzelfall können die Kosten davon stark abweichen, je nach örtlicher Kläranlagenkonstellation, Abwasserzusammensetzung und Reinigungszielen. So hat der Abwasserzweckverband Klärwerk Steinhäule festgestellt, dass durch die Aktivkohlebehandlung gleichzeitig die abwasserabgabepflichtigen CSB- (chemischer Sauerstoffbedarf) und Phosphor-Gehalte so stark reduziert werden, dass sich die Aktivkohlebehandlung dadurch wirtschaftlich rechnet (FUHRMANN 2006). Dabei ist zu beachten, dass es in der Diskussion um den Einsatz dieser Techniken nicht nur um die Minderung von Arzneimittelwirkstoffen geht, sondern auch um eine Verbesserung der Eliminationsleistungen der Kläranlagen für zahlreiche weitere organische Schadstoffe.

103. Denkbar wäre es auch, den Eintrag besonders hoch belasteter Abwässer – insbesondere Sickerabwässer aus alten Hausmülldeponien oder aus Großkliniken sowie Spezialkliniken, welche lokal bedeutende Quellen für Arzneimitteleinträge in die Umwelt darstellen können – über den Einsatz derartiger Verfahrenstechniken zu reduzieren. Da die meisten Krankenhäuser in Deutschland an das kommunale Abwassernetz angeschlossen sind, wäre es in diesen besonderen Fällen erforderlich, Klärsysteme für eine separate Behandlung dieser Abwässer oder von Abwasserteilströmen zu schaffen. Die Kosten pro entfernter Arzneimittelfracht würden damit deutlich unter den Kosten liegen, die bei der Behandlung des gesamten Abwassers in Kläranlagen anfallen (KIFFMEYER et al. 2004). Allerdings zeigen neue Studien von HEBERER und FELDMANN (2005), dass die Arzneimittelfrachten aus Krankenhäusern inzwischen nicht für alle Wirkstoffe so bedeutend sind wie die Frachten aus dem häuslichen Abwasser. So lag der Anteil der Krankenhäuser im Berliner Stadtteil Ruhleben mit immerhin etwa 12 600 Krankenhausbetten für die Wirkstoffe Carbamazepin und Diclofenac bei unter 20 %, ähnlich geringe oder geringere Anteile wurden auch für andere ausgewählte Wirkstoffe einschließlich einiger Tumorstoffe ermittelt.

104. Bei der Entscheidung über den Einsatz weitergehender Abwasserreinigungstechniken sollte aus den genannten Gründen vorher eine genaue Kosten-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden. Für Deponiesickerwässer sind weitergehende Abwasserreinigungsverfahren im Falle der Direkteinleitung bereits als Stand der Technik gemäß Anhang 51 Abwasserverordnung anzusehen. So werden beispielsweise die Sickerwässer der Deponien Ansbach und Backnang-Steinbach in einem biologischen Reaktor mit nachgeschalteter Ultrafiltration und Aktivkohleadsorbieren behandelt und dadurch für zahlreiche Arzneimittelwirkstoffe hohe Eliminationsraten erreicht, während einige Wirkstoffe (z. B. Diclofenac) kaum entfernt

werden. Untersuchungen an Kläranlagen mit Zulauf von Deponiesickerwässern (Indirekteinleitung) haben gezeigt, dass der Frachtanteil an Arzneimittelwirkstoffen aus Deponiesickerwässern im Kläranlagenzulauf – je nach Wirkstoff – mit Anteilen von < 1 bis 26 % eher gering ist (SCHNEIDER et al. 2005).

Klärschlamm

105. Ein Teil der in Kläranlagen eliminierten Arzneimittelwirkstoffe gelangt in den Klärschlamm. (Abschn. 4.2.1). Der Anteil der in den Klärschlamm transferierten Wirkstoffe ist stark von den jeweiligen Stoffeigenschaften abhängig. Mittels Sorptionsversuchen an Klärschlämmen wurden beispielsweise für Carbamazepin, Diazepam, Ethinylestradiol, die Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid, Phenazon, Ibuprofen und Clofibrinsäure vernachlässigbar geringe Sorptionskoeffizienten ermittelt, lediglich Diclofenac wies eine relevante Sorption auf (TERNES et al. 2004). Allerdings ist für an organische Sedimente gebundene Stoffe generell bekannt, dass eine Remobilisierung zu Analysezwecken oft nicht gelingt. Analysen von Klärschlämmen in Hamburg und Baden-Württemberg ergaben Konzentrationen verschiedener Arzneimittelwirkstoffe von einigen µg/kg Trockensubstanz (BLAC 2003; Ministerium für Umwelt und Verkehr Baden-Württemberg 2002). Demgegenüber waren in Analysen nordrhein-westfälischer Klärschlämme keine Östrogene nachweisbar (MUNLV NRW 2004). Insgesamt gibt es allerdings nur wenige Daten über Arzneimittelwirkstoffe im Klärschlamm und deren Verhalten in Böden nach der Klärschlammaufbringung. Klärschlamm wird in Deutschland zu 66 % in der Landwirtschaft, im Landschaftsbau und zur Kompostierung verwendet (Daten für 2003, UBA 2006). Die mit dem Klärschlamm ausgebrachten Arzneimittelwirkstoffe und -metabolite können, sofern sie nicht im Boden abgebaut werden oder sehr fest gebunden sind, wiederum durch Abschwemmung und Versickerung in Oberflächen- und Grundwässer gelangen. Im Vergleich zu anderen Eintragspfaden in die Umwelt ist der Arzneimitteleintrag über die stoffliche Verwertung von Klärschlamm eher als gering einzuschätzen. Da Klärschlamm jedoch für viele weitere organische wie anorganische Schadstoffe eine Senkenfunktion hat, sollte aus Gründen des vorsorgenden Bodenschutzes schrittweise auf die landwirtschaftliche Verwertung verzichtet werden, wie der Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU) bereits mehrfach empfohlen hat (SRU 2004; 2002), um eine Ausbringung der Schadstoffe zu vermeiden.

6.3 Tierarzneimittel und Futtermittelzusatzstoffe

106. Bei den Tierarzneimitteln steht das Problem der Resistenzausbreitung aufgrund des Einsatzes von Antibiotika in der Tierhaltung im Vordergrund. Aber gerade aus Vorsorgegründen gebietet es sich ebenso, die Einträge von Arzneimittelwirkstoffen in

die landwirtschaftlich genutzten und ohnehin schon durch Pflanzenschutzmittel und andere Schadstoffe sowie durch Verdichtung belasteten Böden in stärkerem Maß als bisher zu mindern. Es wurde bereits zu einem früheren Zeitpunkt darauf hingewiesen, dass bei den Tierarzneimitteln Maßnahmen erforderlich sind, die auf eine Vermeidung oder Verminderung der Anwendung von Arzneimittelwirkstoffen abzielen (SRU 2004). Dies betrifft neben dem Antibiotikaeinsatz auch die Verwendung von Antiparasitika. In diesem Zusammenhang ist das europaweite Verbot von Antibiotika als Futtermittelzusatzstoff sehr begrüßenswert.

107. Weitere Ansätze wie der Arzneimitteleinsatz gemindert werden kann, finden sich im dänischen Modell zum Umgang mit Antibiotika in der Landwirtschaft, im Ökolandbau und in den Leitlinien der Bundestierärztekammer. In Dänemark wurde bereits im Jahr 2000 die Verwendung von Antibiotika in Futtermitteln zur Wachstumssteigerung verboten. Weitere Maßnahmen, die ergriffen wurden, um den Wirkstoffeinsatz zu mindern, waren die Verpflichtung der Veterinärmediziner jeglichen Wirkstoffeinsatz an eine offizielle Erfassungsstelle zu melden sowie das Verbot am Verkauf derartiger Produkte zu profitieren, die Kontrolle von Tierärzten und Landwirten durch einen regional verantwortlichen Veterinär, strenge Auflagen für die Therapie mit antibiotischen Wirkstoffen, die Zulassung der Verwendung von Fluorochinolonen nur in klar umschriebenen Ausnahmefällen und eine effektive Kontrolle von Zoonoseerregern (WHEELBOOK 2002).

108. In den Richtlinien des Ökolandbaus gibt es ebenfalls Einschränkungen für die Arzneimittelgabe. So ist der prophylaktische Einsatz von so genannten chemisch-synthetischen Mitteln sowie Hormonen nicht zulässig, wobei Fälle ausgenommen sind, in denen der Gebrauch bestimmter Mittel gesetzlich vorgeschrieben ist. Bestimmte Wirkstoffe wie zum Beispiel Avermectin dürfen nur in klar umschriebenen Ausnahmefällen angewendet werden. Gleiches gilt für unterstützende Maßnahmen bei der Unterbrechung der Laktationsphase durch antibiotische Mittel, so genannte Trockensteller, die vor Euterentzündung schützen, damit Schmerzen verhindern und den Organismus entlasten, die im Ökolandbau nur bei Problemtieren mit medizinischer Indikation verabreicht werden dürfen (Bioland e. V. 2006; Demeter Marktforum 2002; Naturland 2006). Demzufolge werden in Ökobetrieben seltener Trockensteller (Antibiotika) als in konventionellen Betrieben eingesetzt (BOEHNCKE 2006; BRINKMANN und WINCKLER 2004). Des Weiteren sind die Auflagen für die Vermarktung von mit Medikamenten behandelten Tieren im ökologische Landbau strenger als in der konventionellen Tierhaltung (s. a. EU-Öko-Verordnung, Verordnung EWG Nr. 2091/91 des Rates vom 24.06.1991).

109. Positiv zu bewerten sind ebenfalls die inzwischen herausgegebenen Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln der

Bundestierärztekammer, die dazu beitragen sollen, die Resistenzausbreitung zu mindern (BTK o. J.). So sehen die Empfehlungen zum Umgang mit Antibiotika in der Tierzucht der Bundestierärztekammer unter anderem vor, dass

- eine Anwendung nur nach vorheriger, gründlicher tierärztlicher Diagnose einschließlich klinischer Untersuchung (Erregernachweis und Erregerdifferenzierung) erfolgen sollte,
- eine prophylaktische Gabe zu vermeiden ist,
- die Therapie immer nur unter der Aufsicht des Tierarztes zu erfolgen hat,
- die Therapiedauer so weit es geht zu begrenzen ist und
- antibiotische Reservemittel der Humanmedizin nur nach strenger Indikationsstellung kurzfristig bei Einzeltieren angewendet werden sollten.

Bisher fehlt aber eine gesetzliche Verankerung dieser oder anderer Leitlinien sowohl im nationalen als auch im europäischen Recht.

110. Trotz einiger Fortschritte im Bemühen den Einsatz von Arzneimitteln in der Landwirtschaft zu reduzieren, sind weitere Minderungsmaßnahmen aus Vorsorgegründen geboten, da es immer noch Hinweise für den unsachgemäßen und sogar illegalen Einsatz derartiger Wirkstoffe gibt. Darauf deuten unter anderem die Nachweise von dem seit mehr als zehn Jahren verbotenen Chloramphenicol aber auch von anderen nicht zugelassenen Wirkstoffen in unterschiedlichen Medien hin. (ALEXY et al. 2004; BVL 2004; 2006). Ebenso ist mit dem *phasing-out* von antibiotischen Wirkstoffen in Futtermitteln scheinbar eine Ausweichreaktion in Form eines Anstiegs des Einsatzes zu therapeutischen Zwecken, primär zur Behandlung nicht akut erkrankter Tiere, verbunden.

111. Der Einsatz von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln ist auch nach Ansicht der Bundestierärztekammer nur zur Therapie oder aus metaphylaktischen Gründen zu rechtfertigen. Allerdings sollte nach Ansicht des SRU ebenfalls die ungezielte Behandlung gesunder Tiere im Bestand aufgrund der Erkrankung einzelner Tiere so weit wie möglich eingeschränkt werden. Maßnahmen, wie hohen Standards entsprechende Haltungsbedingungen und eine Gewährleistung der Stallhygiene, sind wichtige Faktoren für einen vorsorglichen Gesundheitsschutz in der Tierhaltung. Allein durch eine geringere Besatzdichte und ein verbessertes Stallklima kann schon sehr viel für die Gesundheit der Tiere getan werden, was einen Beitrag dazu liefert, den Einsatz von Arzneimitteln zu mindern. Anstelle der Gabe von Antibiotika zur Prophylaxe bieten sich außerdem eine Intensivierung von Schutzimpfungen, Optimierung der Futterqualität und Gestaltung der Ration (KTBL 2005) sowie alternative Therapieansätze beispielsweise die Zumischung von Milchsäurebakterien in

das Futter zum Schutz vor bestimmten Darminfektionen an (persönl. Mitteilung Dr. Thomas große Beilage, 23.03.2006).

Ein Verbot des Einsatzes von Antibiotika zur Prophylaxe ist nicht nur zur Minderung des Risikos der Resistenzausbreitung sinnvoll, sondern kann auch als Anreiz gewertet werden, den vorsorglichen Gesundheitsschutz in der Tierhaltung und -zucht zu intensivieren und somit die Lebensbedingungen der Tiere besser an ihre natürlichen Bedürfnisse anzupassen, was in jedem Fall wünschenswert ist. Ein weiterer Schritt für eine verbesserte Tiergesundheit ist eine Anpassung der Züchtung an das Wohl der Tiere. So konnte inzwischen ein Zusammenhang zwischen der Zucht zu Hochleistungstieren und der Anfälligkeit für Erkrankungen dokumentiert werden. Auch die Konzentration auf immer weniger Zuchtlinien führt langfristig zu Inzuchtdepression, welche wiederum eine höhere Anfälligkeit für Erkrankungen zur Folge haben kann. Beispielsweise ist die effektive Populationsgröße der Rinderrasse Holstein Friesen kritisch auf gerade 50 Tiere gesunken.

Andere Faktoren, die die Ausbreitung von Krankheiten begünstigen, sind die betriebswirtschaftlich erwünschte Homogenität der Herden bezüglich Alter und Rasse sowie die Fokussierung auf Haltungsbetriebe in bestimmten Regionen (BARTH et al. 2004). In diesem Zusammenhang ist eine kritische Auseinandersetzung mit der derzeitigen Zuchtpraxis erforderlich. Bei der Zucht sollten nicht nur Produktionsfaktoren sondern auch die Gewährleistung der Gesundheit sowie die Robustheit und die Anpassungsfähigkeit der Tiere eine wichtige Rolle einnehmen. Außerdem sind Konzepte und Strategien zur Erhaltung der genetischen Diversität von Nutztierassen und Fischarten sinnvoll, um einer genetischen Verarmung der Zuchtlinien entgegen zu wirken. Begrüßenswert ist in diesem Zusammenhang, dass das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) derzeit an einer Strategie zum Thema "Agrobiodiversität erhalten, Potenziale erschließen und nachhaltig nutzen" arbeitet (BMELV 2006).

112. Zusätzlich sollte ernsthaft ein weit gehendes Verbot aller Reserveantibiotika oder mit denen verwandten Wirkstoffen in der Veterinärmedizin erwogen werden. So empfiehlt beispielsweise das Bundesinstitut für Risikobewertung, den Einsatz von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der dritten und vierten Generation nur bei der Einzeltierbehandlung zuzulassen und nur dann, wenn sonstige Antibiotika in der Therapie versagen. Die weitere Zulassung von Cephalosporinen der vierten Generation als Tierarzneimittel sollte unterbunden werden (BfR 2003b; 2003a). Von Seiten der Industrie wird oftmals das Argument angebracht, dass die Entwicklung von neuen Antibiotika nur lohnenswert ist, wenn sie sowohl beim Menschen als auch in der Tierhaltung eingesetzt werden können. Eine Möglichkeit, um dieses Argument zu

entkräften, wäre die Bereitstellung von Mitteln aus Forschung und Entwicklung für den Schutz der Vermarktung derartiger Produkte.

113. Die bisher beschriebenen Maßnahmen zeigen Möglichkeiten auf, den Eintrag von Arzneimitteln in die Wirtschaftsdünger zu reduzieren. Derzeit erfolgt keinerlei Kontrolle der Arzneimitteleinträge über Wirtschaftsdünger in die Böden, sofern es sich um Altarzneimittel handelt. Das derzeitige Wirtschaftsdüngermanagement ist jedoch bereits für viel offensichtlichere, seit langem bekannte und beschriebene Umweltprobleme wie Eutrophierung und hohe Ammoniakemissionen verantwortlich. Ein konsequent verbessertes Wirtschaftsdüngermanagement mit ausreichend dimensionierten Güllelagerkapazitäten, Einhaltung der empfohlenen Ausbringungszeiten, Anpassung an die Nährstoffbedarfe der Pflanzen und emissionsarme Ausbringungstechniken kann zwar auch die Belastung der Umwelt mit Arzneimittelwirkstoffen verringern, so beispielsweise durch die Umsetzung der 3 m-Abstandsregel für Gewässer nach der Düngeverordnung (Verordnung über die Grundsätze der guten fachlichen Praxis beim Düngen vom 14.01.2006). Jedoch ist darüber keine gezielte Vermeidung möglicherweise schädlicher Arzneimitteleinträge in Böden und Gewässer möglich. Dafür sind genauere Kenntnisse über das Verhalten der Arzneimittelwirkstoffe in Wirtschaftsdüngern sowie in landwirtschaftlichen Böden erforderlich. Für den Umgang mit arzneimittelbelasteten Wirtschaftsdüngern sollten darauf aufbauend in Abhängigkeit vom eingesetzten Wirkstoff Empfehlungen zu Lagerung und Behandlung (KTBL 2005) und gegebenenfalls zu Einschränkungen bei der Aufbringung erarbeitet werden (gute fachliche Praxis für arzneimittelbelastete Wirtschaftsdünger), solange nicht im Rahmen eines Altarzneimittelprogramms Zulassungsbedingungen vorgegeben werden. Die novellierte Verordnung über Anlagen zum Umgang mit wassergefährdenden Stoffen und über Fachbetriebe (Anlageverordnung, VAwS vom 18.01.2006) erweitert die vorzuhaltenden Güllelagerkapazitäten auf mindestens sechs Monate ab 2009 und kann somit dazu beitragen, dass die Voraussetzungen beispielsweise für eine notwendige längere Lagerung arzneimittelbelasteter Gülle vor der Ausbringung geschaffen werden.

Diese Empfehlungen können jedoch nur dann Wirkung entfalten, wenn sie auch konsequent durchgesetzt und überwacht werden. Die anhaltende Eutrophierung weiter Flächen in Deutschland aufgrund zu hoher Nährstoffeinträge durch Wirtschaftsdünger und das Vertragsverletzungsverfahren, das die Europäische Kommission gegen Deutschland wegen mangelnder Umsetzung der EG-Nitratrichtlinie eingeleitet hat, zeigen, dass die Durchsetzung eines umweltgerechten Wirtschaftsdüngermanagements bisher nicht gewährleistet ist.

6.4 Rechtliche Regelungen zur Arzneimittelzulassung

114. Mit den jetzigen rechtlichen Regelungen zum Schutz der Umwelt vor den Risiken durch Arzneimittel und den für die Umweltrisikobewertung entwickelten Leitfäden sind die Umweltbelange im stärkeren Maße in die Arzneimittelzulassung integriert worden. Trotzdem bestehen weiterhin Lücken in den rechtlichen Regelungen. So fehlt bisher eine Bewertung des Umweltrisikos durch so genannte Altarzneimittel. Da eine Umweltrisikobewertung für die Zulassung von Humanarzneimitteln erst 1993 und für Tierarzneimittel 1990 eingeführt wurde, beziehungsweise die entsprechenden Leitfäden Ende 2006 und 1998 verabschiedet wurden, betrifft dies den Hauptanteil der zugelassenen medizinischen Produkte. Inzwischen ist für sämtliche neuen Zulassungen eine Umweltrisikobewertung erforderlich. Eine vollständige Umsetzung dieser neuen rechtlichen Vorgaben ist auf jedenfall erforderlich. Das Umweltbundesamt arbeitet derzeit an einem Konzept zur Bewertung von Altierarzneimitteln (persönl. Mitteilung Jan Koschorreck, Umweltbundesamt, vom 21.10.2005). Grundlage dieses Konzeptes ist die Erstellung einer wirkstoffbezogenen Prioritätenliste, die wahrscheinlich in erster Linie Antibiotika und Antiparasitika enthalten wird. Mit diesem Programm ist eine Umweltrisikobewertung auf der Ebene der Wirkstoffe (Monographien) und nicht mehr der einzelnen veterinärmedizinischen Präparate vorgesehen, was zu einer effizienteren und eindeutigeren Abbildung des Risikos beiträgt. Aber auch für Humanarzneimittel ist ein derartiges Programm erforderlich, wobei hier noch im Unterschied zu den Tierarzneimitteln im viel stärkeren Maße neue Produkte eingeführt werden, welche die alten Produkte verdrängen und der neuen Gesetzgebung unterliegen. Erforderlich wäre es somit auf europäischer Ebene ein Altarzneimittelprogramm für humanmedizinische und veterinärmedizinische Wirkstoffe zu konzipieren und umzusetzen. In beiden Fällen sollten frühzeitig Prioritätenlisten erstellt und genutzt werden, um den damit verbundenen Arbeitsaufwand zu begrenzen sowie effektiv auszugestalten.

7 Fazit und Empfehlungen

115. Die zur Verfügung stehenden Verfahren zur Abschätzung eines Handlungsbedarfs zum Schutz der Umwelt vor unerwünschten Begleiteffekten von Arzneimitteln benötigen beurteilungsrelevante Daten zur chronischen Wirkung in ökotoxikologischen Studien sowie Daten zur Mengenbilanz der insgesamt vertriebenen Wirkstoffe. Der Eintrag von Arzneimitteln in die Umwelt muss für einige Wirkstoffe generell gemindert werden, während es in anderen Fällen genügt, sich auf besonders belastete Standorte zu konzentrieren und die Maßnahmen auf die Minderung des

Transfers in die Gewässer zu fokussieren. Dafür ist es erforderlich, die vorhandenen rechtlichen Regelungen zu verschärfen und die für die Umsetzung notwendigen Strukturen und Kapazitäten bereitzustellen.

Aus den genannten Gründen sollte sich die Bundesregierung insbesondere für folgende Maßnahmen einsetzen:

Beseitigung des Datendefizits bei zugelassenen Arzneimitteln

116. Arzneimittel sind ein unverzichtbarer Bestandteil der Erkennung und Behandlung von Krankheiten und gelangen danach in die Umwelt. Aufgrund der erst seit 01.01.1998 für Tierarzneimittel bzw. 01.12.2006 für Humanarzneimittel eingeführten Verpflichtung für die Zulassung auch leitfadenskonforme, umweltrelevante Daten zu erheben, bestehen für viele der lange vermarkteten Arzneimittel erhebliche Datenlücken bezüglich der Auswirkungen auf die Umwelt. Diese Informationsdefizite betreffen insbesondere ökotoxikologische Untersuchungen zur chronischen Wirkung. Eine Stoffrisikobewertung bezüglich der Folgen des Arzneimitteleintrags in die Umwelt ist derzeit für viele häufig und intensiv genutzte Wirkstoffe nicht möglich. Angesichts der Verkaufsintensität vieler Produkte und der nachweislichen langen Präsenz sowie weiten Verbreitung einiger Arzneistoffe in der Umwelt ist diese Schieflage in den Grunddaten nicht zu akzeptieren.

Insbesondere fehlt eine wirkstoffbezogene und damit summative Betrachtung eines möglichen Umweltrisikos, da bisher immer nur einzelne Produkte einer Umweltrisikobewertung unterzogen wurden. Eine zwischen Herstellern, Regulatoren und Wissenschaftlern aufgebaute Projektgruppe wäre ohne Zweifel in der Lage, auf der Grundlage bereits bestehender Richtlinien ein kapazitätsschonendes, problem- und zielorientiertes Verfahren vorzuschlagen und umzusetzen. Das Ziel muss sein, lange eingeführte Wirkstoffe in ihrer Nützlichkeit und Anwendungssicherheit positiv zu würdigen, aber für diese Bilanz auch überfällige Informationsdefizite bezüglich ihrer Umweltrelevanz zu beseitigen.

- In Anlehnung an bereits bestehende Altstoffprogramme für Chemikalien oder Pestizide sollte ein europäisches Altarzneimittelprogramm konzipiert und zügig umgesetzt werden. Dabei ist eine integrative Betrachtung aller Verbrauchsdaten vor allem für solche Wirkstoffe unerlässlich, die in verschiedenen Zubereitungen von vielen Herstellern vermarktet und in hohen Verbrauchsmengen eingesetzt werden.
- Es wird eine Projektgruppe zwischen Herstellern, Regulatoren und Wissenschaftlern angeregt, die für die Umweltrisikobewertung prioritäre Arzneimittelwirkstoffe identifizieren und die bestehenden Informationslücken möglichst effizient schließen soll. Dabei sollen Umweltschutzziele detailliert ausgearbeitet und modellhaft Wege

aufgezeigt werden, welche Maßnahmen bei einer nachgewiesenen Belastung der Umwelt tatsächlich eindämmend wirken und ressourcenschonend sind.

- Die derzeit bestehenden Stoff-Monitoringprogramme sollten durch eine kontinuierliche Dokumentation der Belastung der Oberflächengewässer und Böden für zumindest einige ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe ergänzt werden. Es sollte geprüft werden, einzelne Arzneimittelwirkstoffe in die Liste für prioritär gefährliche Wirkstoffe der Wasserrahmenrichtlinie (WRRL) aufzunehmen und es sollte angestrebt werden, für diese Qualitätsziele abzuleiten. Bei der Bewertung der Belastungslage muss die Abwägung zwischen verschiedenen Schutzziele für die Umweltqualität und der Wertschätzung des Arzneimittelnutzens problemorientiert ansetzen.
- Für eine verbesserte Risikobewertung von Tierarzneimitteln ist es notwendig, ein verbindliches Erfassungssystem für den Gesamtverbrauch von Arzneimitteln in Betrieben mit Tierhaltung zu etablieren und die aktuellen Daten den verantwortlichen Behörden zugänglich zu machen. Die derzeit rechtlich verbindliche Aufzeichnungspflicht für Tierärzte bei der Abgabe von apotheken- und verschreibungspflichtigen Arzneimitteln könnte als Basis zur Erfassung des Verbrauchs von Antibiotika und Antiparasitika in der Landwirtschaft dienen. Die Genehmigung von Zentren der Tierproduktion bedürfen der Sicherstellung durch entsprechende administrative Kompetenzen und Kapazitäten auf Seiten der Aufsichtsbehörden, die derzeit nicht ausreichend sind.
- Für den Einsatz von Humanarzneimitteln sollte in Kooperation mit der Industrie ein System zur Erfassung der Verbrauchsmengen konzipiert werden. Dafür sollten die Aufzeichnungspflicht auf die Apotheken ausgeweitet und die insgesamt abgegebenen Arzneimittel nach Hauptwirkstoffen summiert erfasst werden. Die Daten müssen dann aufbereitet werden und eine Übersicht über die insgesamt verwendeten Arzneimittelwirkstoffe geben. Nur auf der Grundlage belastbarer Verbrauchsdaten und Wirkungsspektren ist eine verlässliche Beurteilung des Umweltrisikos möglich.

Minderung des Antibiotikaeinsatzes

117. Die stetig zunehmenden (Multi-)Resistenzen bei humanpathogenen Keimen sind ein ernsthaftes Problem für die jetzige und wahrscheinlich noch im stärkeren Maße für die zukünftige Gesundheitsversorgung. Das Risiko korreliert eng mit der Einsatzintensität von Antibiotika. Dazu trägt nicht nur der Einsatz von Antibiotika beim Menschen sondern auch bei Tieren bei. Für die breite Anwendung von Antibiotika in der Landwirtschaft, insbesondere in Anlagen mit zahlenmäßig hohem Tierbesatz zur vorsorglichen Behandlung von ganzen Beständen steht der betriebswirtschaftlich

erzielbare Nutzen oftmals in keinem umweltpolitisch vertretbaren Verhältnis zum möglichen Schaden durch Erzeugung von resistenten Keimen. Des Weiteren belastet die Anwendung von Antibiotika in der Landwirtschaft die Böden, deren Langzeitfolgen derzeit aufgrund des Mangels an beurteilungsrelevanten Daten nicht bewertbar sind. Zudem stehen für den präventiven Gesundheitsschutz der Tiere verschiedene arzneimittelfreie Lösungen zur Verfügung. Dazu gehören ein verbessertes Stallklima, geringere Besatzdichten, Optimierung der Futterqualität und Gestaltung der Ration.

Aus den genannten Gründen ist dringend eine Reduktion des Antibiotikaeinsatzes insgesamt sowie eine Trennung im Einsatz verschiedener Wirkstoffe und Wirkmechanismen zwischen Humanmedizin und Tiermedizin geboten. Maßnahmen hierfür sind:

- Bei der Tierhaltung in der Landwirtschaft ist es erforderlich, den prophylaktischen Einsatz hochwirksamer Medikamente, wie zum Beispiel Antibiotika, auf das unabdingbar gebotene Mindestmaß zu reduzieren. Dafür müssen zusätzliche Auflagen und Anreize geschaffen werden, um die Haltungsbedingungen zu optimieren. Der Erfolg der Maßnahmen muss an der Verringerung des Antibiotikaverbrauchs erkennbar werden, insbesondere nach Wirksamwerden des Verbots zum Zusatz von Antibiotika in Futtermitteln.
- Der Einsatz von so genannten Reserveantibiotika für humanpathogene Problemkeime sollte in der Landwirtschaft nur in begründeten Verdachtsfällen und nur zur Behandlung einzelner Tiere zugelassen werden. Nur durch restriktive Verwendung kann die Wirksamkeit dieser Antibiotika bei ansonsten schwer therapierbaren krankheitsverursachenden Keimen erhalten bleiben. Die bereits erarbeiteten Leitlinien zum Umgang mit Antibiotika in der Tierzucht sollten rechtsverbindlich ausgestaltet werden.
- In der Tierhaltung sollte die Entscheidung für die Auswahl der Arzneimittel und die Akzeptanz der Notwendigkeit einer Minimierung des Eintrags verbessert werden. Das Beispiel der Zierfischzucht zeigt sehr deutlich, dass es immer noch Bereiche gibt, in denen erhebliche Lücken in der Kontrolle und der Beratung bei der Anwendung von Tierarzneimitteln bestehen. Um diese Defizite zu beheben, ist es erforderlich, entsprechende Beratungs- und Kontrollkapazitäten zu schaffen bzw. bereitzustellen.

Bewertung des Umweltrisikos von Arzneimitteln mit integrierenden Konzepten

118. Für die Neuzulassung eines Arzneimittels muss lediglich die Umweltrelevanz des voraussichtlichen Wirkstoffeintrags bewertet werden. Damit bleiben die Genehmigungsverfahren und die mit ihnen verbundenen Ausführungsbestimmungen

auf das Einzelarzneimittel beschränkt. Das Umweltrisiko eines zusätzlichen Stoffeintrags wird aber von dem relativen Gleichgewicht des Wirkstoffes zu anderen vergleichbar wirksamen Strukturen mitbestimmt. Die endgültige Bewertung der Situation und die Entscheidung über zu treffende Maßnahmen erfordern grundsätzlich eine integrierende Bewertung aller für die Wirkung relevanten Faktoren. Dieser Ansatz geht über das bisher etablierte Konzept der Zulassungsprüfung und Überwachung der Anwendungssicherheit von Arzneimitteln nach ihrer Markteinführung hinaus.

119. Das Umweltrisiko durch einen Arzneimittleintrag wird anhand eines Quotienten abgeleitet, der zwischen der für die Umwelt prognostizierten Konzentration und dem für Umwelteffekte erfahrungsgemäß erforderlichen Konzentrationen gebildet wird (PEC/PNEC). Der Quotient wird in der Regel mit Sicherheitsfaktoren beaufschlagt, um Informationsdefizite in beurteilungsrelevanten Daten zu kompensieren, wobei unter Umständen mehrere Faktoren in einer Serie kombiniert werden. Das Vorgehen gibt einen wichtigen Eindruck über die Umweltrelevanz der Arzneimittel und ermöglicht die Selektion von Wirkstoffen, die wegen eines kleinen Quotienten keiner weiteren Bearbeitung bedürfen. Für Wirkstoffe mit einem großen Quotienten sollte dann ein datengestütztes Verfahren zur Anwendung kommen, das methodisch engen Bezug zu den Schutzziele haben sollte. In die Wirkungsanalyse müssten dann alle am gleichen Standort vorhandenen und gleichartig wirkenden Substanzen einbezogen werden. Bei der Umweltrisikobewertung sollte, wenn beurteilungsrelevante Daten vorhanden sind, mit der Beaufschlagung durch zusätzliche Faktoren bei der Ableitung von PNEC zurückhaltend umgegangen werden, um eine Überzeichnung des Risikos zu vermeiden.

- Bei denjenigen Arzneimittelwirkstoffen, für die umfangreiche ökotoxikologische Daten ermittelt wurden, sollte eine abschließende Beurteilung unter Einbeziehung der gleichartig wirkenden Arzneimittelwirkstoffe erfolgen. Es sollte überprüft werden, ob die aus Labor-Testsystemen prognostizierten Effekte in der realen Situation wirkstoffbelasteter Standorte qualitativ bestätigt werden.
- Für die Bewertung des tatsächlichen Umweltrisikos müssen eigene Konzepte entwickelt werden, die die Möglichkeiten zum Gruppieren von Substanzen und zur integrierenden Ermittlung möglicher Folgen beleuchten. Die Umsetzung dieser Konzepte ist keineswegs grundsätzlich ressourcenintensiv, sondern kann letztendlich entlastend wirken. Für die Beurteilung von über den gleichen Mechanismus angreifende und gleichzeitig vorhandene Wirkstoffe müssen stufenweise bilanzierende, integrierende Ansätze entwickelt werden, die Schutzziel bezogene Wirkungsendpunkte betonen und Kombinationseffekte zumindest skalierend erfassen können. Umwelteffekte, die vorrangig durch die chemische

Struktur getragen werden, können unter Umständen durch chemisch analytische Verfahren summiert erfasst werden.

Minderung des Arzneimitteleintrags in die Umwelt

120. Für den Arzneimitteleinsatz im humanmedizinischen Bereich fokussieren die derzeitigen Handlungsoptionen auf ein Bündel von Maßnahmen zur Optimierung des Arzneimitteleinsatzes und zur Verbesserung der Abwasserreinigung. Untersuchungen zur Arzneimittelbelastung im Zu- oder Ablauf von Kläranlagen zeigen, dass die Reinigungswirkung für viele Wirkstoffe ungenügend ist und auch die gereinigten Abwässer Arzneimittelkontamination aufweisen, die zu relevanten Belastungen in der Nähe von Kläranlagenabläufen führen können. Für diese Orte mit punktuell höherer Belastung ergibt sich ein Abwägungserfordernis zwischen den verschiedenen Schutzziele, dem Gebrauch des Arzneimittels und dem Eindämmen seiner Verbreitung in der Umwelt mit technisch aufwändigen und ressourcenverbrauchenden Maßnahmen.

Für ökologisch sensible Gewässerabschnitte sowie Regionen mit einem hohen relativen Anteil der Wasserwiederaufbereitung zur Trinkwassergewinnung ergeben sich höhere Anforderungen an eine Minimierung des primären Eintrags von Arzneimitteln. Es ist zu prüfen, welche relative Bedeutung der punktuell hohe Eintrag von Arzneimitteln mit einem vom Durchschnitt abweichenden Wirkstoffspektrum durch Großklinika gegenüber dem diffusen Eintrag aus der ambulanten Versorgung mit Arzneimitteln hat.

- Auf Seiten der Abwasserreinigung stehen inzwischen neue wirksame Technologien, zum Beispiel mit Ozonung oder Aktivkohlefiltration, zur Verfügung, die eine bessere Reinigungseffizienz auch für bislang im Abwasser verbleibende Arzneimittel bieten. Deren großtechnischer Einsatz sollte verstärkt an Standorten angestrebt werden, bei denen empfindliche Gewässer betroffen sind oder die vergleichsweise hoch belastet sind. Es sollte geprüft werden, ob der großtechnische Einsatz durch die Abwasserabgabe zusätzlich gefördert werden kann. Die Einführung weitergehender Abwasserreinigungstechniken ist darüber hinaus insbesondere für Großklinika der Maximalversorgung zu erwägen, die im Zuge der derzeit stattfindenden Reorganisation der Gesundheitsversorgung den Gebrauch hochdosierter und hochwirksamer Arzneimittelwirkstoffe am Patienten intensivieren.
- Nur wenige Arzneimittel reichern sich in Klärschlämmen an. Aber aufgrund der Senkenfunktion des Klärschlammes für zahlreiche weitere Schadstoffe ist die schrittweise Abkehr von der landwirtschaftlichen Nutzung zu empfehlen, um die diffuse Verteilung der unerwünschten Begleitstoffe auf dem Boden zu vermeiden.

- Um Ärzte, Apotheker und Verbraucher besser über ein bestehendes Umweltrisiko bestimmter Wirkstoffe zu informieren, empfiehlt es sich, relevante humanmedizinische Präparate auf der Verpackung eindeutig zu kennzeichnen. Mit dieser Kennzeichnung sollte der Hinweis verbunden werden, Arzneimittelreste nicht über die Kanalisation zu entsorgen, sondern bei den Apotheken abzugeben.
- Über Wirtschaftsdünger werden Arzneimittelwirkstoffe diffus auf Böden aufgebracht. Gleichzeitig zeigen Untersuchungen, dass durch Lagerung und Behandlung die Arzneistoffkonzentration im Wirtschaftsdünger vermindert werden kann. Diese Option zur Verringerung der ungeplanten Verbreitung von Arzneimittelwirkstoffen sollte dringlich in ihrer Stärke und Umsetzbarkeit geprüft werden. Sobald es bestätigt werden kann, dass diese Maßnahmen insgesamt wirkungsvoll sind und den Nährstoffkreislauf erhalten, sollten sie integraler Bestandteil von verbindlichen Leitlinien werden.

Glossar

AMG	=	Arzneimittelgesetz
Adrenozeptor	=	Rezeptoren im sympathischen innervierten Gewebe, die physiologisch durch die natürlichen Überträgerstoffe Adrenalin und Noradrenalin angesprochen werden
Analgetikum	=	Schmerzmittel
Antagonist	=	Gegenspieler bzw. Widerpart
Anthelminthika	=	Wirkstoff gegen Wurmerkrankungen
Antibiotikum/a	=	Im ursprünglichen Sinn natürlich gebildete Stoffwechselprodukte von Pilzen und Bakterien, die in geringen Mengen das Wachstum von Bakterien und Einzellern hemmen oder diese abtöten. Inzwischen werden mit Antibiotika alle Wirkstoffe, die gegen bakterielle Infektionskrankheiten eingesetzt werden, bezeichnet.
Antidiabetika	=	Wirkstoffe zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen (Diabetes)
Antiepileptika	=	Wirkstoffe zur Behandlung von Epilepsien
Antihypertensiva (Antihypertonika)	=	Wirkstoffe zur Behandlung der arteriellen Hypertonie
Antiinfektiva	=	antibakteriell wirkende Substanzen
Antiparasitika	=	Wirkstoffe zur Bekämpfung von Parasiten
Antiphlogistika	=	entzündungshemmendes Arzneimittel
Antitussiva	=	Medikament, welches den Hustenreiz lindert
AOP	=	Advanced Oxidation Process (Nassoxidatives Verfahren zur Wasserreinigung. Als Oxidationsmittel werden Ozon und Wasserstoffperoxid eingesetzt)
Arthropoden	=	Gliederfüßler
Avermectin	=	Wirkstoffklasse zur Parasitenbekämpfung
Benthisch	=	am oder im Boden lebend
BLAC	=	Bund-Länder-Ausschuss Chemikaliensicherheit

BMU	=	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Bronchospasmolytikum/a	=	Wirkstoffe, die den Spannungszustand der Bronchialmuskulatur herabsetzen (zur Behandlung von Asthma und Bronchitis)
BVT	=	Bundesverband für Tiergesundheit
BVL	=	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Chinolone	=	Antibiotikagruppe, deren Wirkung auf der Hemmung des Enzyms Gyrase basiert. Durch die Enzymhemmung wird das Zusammenfügen von geschnittenen DNA-Stücken blockiert.
CSB	=	Chemischer Sauerstoffbedarf
DAB	=	Deutsches Arzneibuch
DEET	=	Diethyltoluamid (Insektenabwehrmittel)
Dermatika	=	Medikament zur Behandlung von Hauterkrankungen
DFG	=	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DWI	=	Daily drinking Water Intake (tägliche Stoffaufnahme mit dem Trinkwasser)
EC ₁₀	=	Stoffkonzentration, bei der bei 10 % der Versuchstiere ein Effekt auftritt
EC ₅₀	=	Stoffkonzentration, bei der bei 50 % der Versuchstiere ein Effekt auftritt
EMA	=	Europäische Arzneimittelagentur
Endoparasitika	=	Wirkstoff zur Bekämpfung von Endoparasiten (bspw. Bandwürmer)
Endektoparasitika	=	Wirkstoff zur gleichzeitigen Bekämpfung von Ekto- und Endoparasiten (Läuse und Würmer)
Enterokokken	=	Bakteriengattung, werden zu den Milchsäurebakterien gezählt
Expektorantien	=	Auswurfördernde Mittel (Verflüssigung des Bronchialsekrets)

Fibrate	=	Arzneiwirkstoffe, die bei Fettstoffwechselstörungen eingesetzt werden (senken in erster Linie die Triglyzeride im Blut)
Full Life Cycle Test	=	Versuche über einen gesamten Lebenszyklus der Tiere
Glykoside	=	chemische Verbindung, bei der ein Alkohol über eine glykosidische Bindung an einen Zuckerteil gebunden ist
GSI	=	(Gonadosomatischer Index) Verhältnis von Masse der Geschlechtsorgane zur Gesamtkörpermasse
Histomonostatika	=	Wirkstoff zur Behandlung von bestimmten Einzellerinfektionen (so genannte Histomonaden)
I ₇₀	=	lebenslange Stoffaufnahme (basierend auf 2 l- Trinkwasseraufnahme pro Tag über 70 Jahre)
In vitro	=	Vorgänge, die außerhalb des lebenden Organismus (im Glas) stattfinden
In vivo	=	Vorgänge, die innerhalb des lebenden Organismus stattfinden
Imposex	=	weibliche Tiere bilden zusätzlich Teile des männlichen Fortpflanzungssystems
Kardiakum	=	Arzneimittel mit Wirkung auf den Herzmuskel
Kokzidiostatika	=	Wirkstoff zur Behandlung von bestimmten Einzellerinfektionen (so genannte Kokzidien)
Kontrazeptiva	=	Empfängnisverhütungsmittel
Koprobionten	=	Organismen die auf bzw. von Dung leben
LC ₅₀	=	Stoffkonzentration, die bei 50 % der Versuchstiere zur Mortalität führt
Leukozyten	=	weiße Blutkörperchen
LOEC	=	Lowest Observed Effect Concentration (niedrigste Konzentration, bei der ein Effekt auftrat)
LOAEC	=	Lowest Observed Adverse Effect Concentration (niedrigste Konzentration, bei der ein adverser Effekt auftrat)
MBA	=	Mechanisch-Biologische Aufbereitung

MEC	=	Monitored Environmental Concentration (in der Umwelt gemessene Stoffkonzentration)
Metaphylaxe	=	in der Tiermedizin wird damit die vorsorgende Behandlung von einer ganzen Herde (noch nicht erkrankter Tiere) aufgrund der Erkrankung von Einzeltieren (durch Infektionen oder Parasitenbefall) bezeichnet (bspw. die Gabe von Antibiotika an den gesamten Bestand, um die Ausbreitung einer Infektion, die bereits ein Tier befallen hat, zu verhindern)
MRSA	=	Methicillin-resistenten Staphylokokken
MRT	=	Magnet-Resonanz-Tomographie
NOEC	=	No Observed Effect Concentration (höchste Stoffkonzentration, bei der kein Effekt auftritt)
OECD	=	Organisation for Economic Cooperation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
Ozonung	=	Die Behandlung von Abwasser mit Ozon zur Elimination von Mikroorganismen und Schadstoffen
PEC	=	Predicted Environmental Concentration (angenommene Stoffkonzentration in der Umwelt)
PNEC	=	Predicted No Effect Concentration (angenommene höchste Stoffkonzentration, bei der kein Effekt auftritt)
PET	=	Positronen-Emissions-Tomographie
Podophyllotoxine	=	Mitosehemmstoff (Zytostatikum zur Behandlung von Tumoren)
Serotonin	=	Gewebshormon bzw. Neurotransmitter im Zentralnervensystem
Statine	=	gehören zur Wirkstoffklasse der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitoren, werden u. a. als Cholesterinsenker eingesetzt
Synergistisch	=	zusammenwirkend, sich gegenseitig fördernd
Taxane	=	natürlich vorkommende Stoffe, die die Zellteilung bzw. das Zellwachstum hemmen (sie werden in der Krebstherapie eingesetzt)

VICH	=	International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products
VMP	=	Veterinärmedizinisches Produkt
Vitellogenin	=	ein in der Leber von oviparen Fischen gebildetes Protein, das dem Dotteraufbau dient
WHO	=	World Health Organisation
WRRL	=	Wasserrahmenrichtlinie
Xenoöstrogene	=	synthetisch hergestellte Stoffe mit östrogenem Wirkpotenzial
Xenobiotika	=	chemische Stoffe, die nicht natürlich gebildet werden, sondern ausschließlich aus der synthetischen Herstellung stammen
Zoonoseerreger	=	Krankheitserreger, die zwischen Mensch und Tier übertragbar sind
Zytostatika	=	Wirkstoffe, die das Zellwachstum hemmen (zur Behandlung von Leukämien, Krebs und Tumoren)

Literatur

- Aarestrup, F. M., Seyfarth, A. M., Emborg, H.-D., Pedersen, K., Hendriksen, R. S., Bager, F. (2001): Effect of Abolishment of the Use of Antimicrobial Agents for Growth Promotion on Occurrence of Antimicrobial Resistance in Fecal Enterococci from Food Animals in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45 (7), S. 2054-2059.
- Adler, P., Steger-Hartmann, T., Kalbfus, W. (2001): Vorkommen natürlicher und synthetischer östrogenen Steroide in Wässern des süd- und mitteldeutschen Raumes. *Acta hydrochimica et hydrobiologica* 29 (4), S. 227-241.
- Alexy, A., Schöll, A., Kümpel, T., Kümmerer, K. (2004): What do we know about antibiotics in the environment? In: Kümmerer, K. (Hrsg.): *Pharmaceuticals in the Environment*. Berlin: Springer, S. 209-221.
- Backhaus, T., Grimme, L. H. (1999): The toxicity of antibiotic agents to the luminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Chemosphere* 38 (14), S. 3291-3301.
- Baguer, A. J., Jensen, J., Krogh, P. H. (2000): Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. *Chemosphere* 40 (7), S. 751-757.
- Bahr, C., Ernst, M., Jekel, M. (2007): Pilotuntersuchungen zur kombinierten oxidativ-biologischen Behandlung von Klärwerksabläufen für die Entfernung von organischen Spuren- und Wirkstoffen und zur Desinfektion. PILOTOX. Berlin: Kompetenzzentrum Wasser Berlin. Schriftenreihe Kompetenzzentrum Wasser Berlin 5.
- Barth, R., Bilz, M., Brauner, R., Clausen, J., Dross, M., Heineke, C., Idel, A., Isele, J., Kohlschütter, N., Mathes, M., Meyer, A., Petschow, U., Walter, S., Vögel, R., Wissen, M., Wolff, F., Wunderlich, U. (2004): Agrobiodiversität entwickeln! Handlungsstrategien für eine nachhaltige Tier- und Pflanzenzucht. Endbericht. Berlin: IÖW, Öko-Institut, Schweisfurth-Stiftung, FU Berlin, LAGS. <http://www.agrobiodiversitaet.net> (10.05.2006).
- Bayerisches Landesamt für Umweltschutz (2004): Hinweise zur Entsorgung von Medikamenten. Augsburg: LfU. http://www.bayern.de/lfu/abfall/ab_info/medikament.pdf (29.11.2006).
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2003a): Erste Ergebnisse des Internationalen Symposiums über Risikoanalyse der Antibiotikaresistenz. Berlin: BfR. http://www.bfr.bund.de/cm/232/erste_ergebnisse_des_internationalen_symposiums_ueber_risikoanalyse_der_antibiotikaresistenz.pdf (12.07.2006).
- BfR (2003b): Wissenschaftler mahnen zurückhaltenden Einsatz von Tierarzneimitteln an. Berlin: BfR. Presseinformation 23/2003. <http://www.bfr.bund.de/cms5w/sixcms/detail.php/2333> (02.03.2006).
- Bioland e.V. Verband für organisch-biologischen Landbau (2006): Bioland-Richtlinien. Pflanzenbau, Tierhaltung, Verarbeitung. Mainz: Bioland. <http://www.bioland.de/bioland/richtlinien.html> (16.11.2006).
- BLAC (Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit) (2003): Arzneimittel in der Umwelt. Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Hamburg: Institut für Hygiene und Umwelt.
- BLAC (1998): Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung. Hamburg: Umweltbehörde.

BMELV (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz) (2006): Agrobiodiversität erhalten, Potenziale erschließen und nachhaltig nutzen. Eine Strategie des BMELV für die Erhaltung und nachhaltige Nutzung der biologischen Vielfalt in der Land-, Forst- und Fischereiwirtschaft (Kurzfassung). Berlin: BMELV. http://www.bmelv.de/cIn_044/nn_752776/DE/09-BiologischeVielfalt/BMELV-Konzeption/StrategiepapierAgrobiodiversitaet2005.html__nnn=true (12.09.2006).

BMVEL (Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft) (2005): Agrobiodiversität erhalten, Potenziale erschließen und nachhaltig nutzen. Berlin: BMVEL. http://www.bmelv.de/nn_752776/SharedDocs/downloads/09-BiologischeVielfalt/AgrobiodiversitaetErhaltenLangfassung.html (03.08.2006).

Boehncke, E. (2006): Dem eigenen Anspruch gerecht werden! Tiergesundheit im Ökologischen Landbau. In: AgrarBündnis (Hrsg.): Der kritische Agrarbericht 2006. Hamm: ABL Verlag, S. 112-115.

BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie), VFA (Verband Forschender Arzneimittelhersteller), BAH (Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller), Deutscher Generikaverband (2006): Rote Liste. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Frankfurt a. M.: Rote Liste Service GmbH.

Brambilla, G., Civitareale, C., Migliore, L. (1994): Experimental toxicity and analysis of bacitracin, flumequine and sulphadimethoxine in terrestrial and aquatic organisms as a predictive model for ecosystem damage. *Quimica Analitica* 13, S. 573-577.

Brinkmann, J., Winckler, C. (2004): Präventive Tiergesundheitskonzepte in der ökologischen Milchviehhaltung - Status quo und Entwicklungsperspektiven. Schlussbericht. Vechta: Forschungs- und Studienzentrums für Veredelungswirtschaft Weser-Ems.

Brooks, B. W., Foran, C. M., Richards, S. M., Weston, J., Turner, P. K., Stanley, J. K., Solomon, K. R., Slattery, M., La Point, T. W. (2003): Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. *Toxicology Letters* 142 (3), S. 169-183.

BTK (Bundestierärztekammer), ArgeVET (Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten) (o. J.): Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln mit Erläuterungen. Bonn: BTK. http://www.bundestieraerztekammer.de/datei.htm?filename=ab_leitlinien.pdf&themen_id=4868 (30.03.2006).

Buser, H.-R., Poiger, T., Müller, M. D. (1999): Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in waste water. *Environmental Science & Technology* 33, S. 2529-2535.

Buser, H.-R., Müller, M. D., Theobald, N. (1998): Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide mecoprop in various Swiss lakes and the North Sea. *Environmental Science & Technology* 32 (1), S. 188-192.

BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) (2006): Jahresbericht 2005 zum Nationalen Rückstandskontrollplan. Bonn: BVL. http://www.bvl.bund.de/cIn_007/nn_493978/DE/01__Lebensmittel/01__Sicherheit__Kontrollen/04__NRKP/01__berichte__nrkp/nrkp__bericht__2005.html (20.10.2006).

BVL (2005): Resistenzen müssen weiter zurück gedrängt werden. Bonn: BVL.
http://www.bvl.bund.de/nn_493984/DE/05__Tierarzneimittel/05__Resistenzen/doku__Antibiotikaresist__symp.html (27.03.2006).

BVL (2004): Jahresbericht 2004 zum Nationalen Rückstandskontrollplan. Bonn: BVL.
http://www.bvl.bund.de/cIn_027/nn_493978/DE/01__Lebensmittel/01__Sicherheit__Kontrollen/04__NRKP/01__berichte__nrkp/nrkp__bericht__2004.html (28.03.2006).

Bywater, R. J., Casewell, M. W. (2000): An assessment of the impact of antibiotic resistance in different bacterial species and of the contribution of animal sources to resistance in human infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 46 (6), S. 639-645.

Cleuvers, M. (2003): Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* 142 (3), S. 185-194.

Demeter Marktforum (2002): Erzeugung Richtlinien für die Anerkennung der Demeter-Qualität. Darmstadt. <http://www.demeter.de/> (18.04.2006).

Desbrow, C., Routledge, E. J., Brighty, G. C., Sumpter, J. P., Waldock, M. (1998): Identification of Estrogenic Chemicals in STW Effluent. 1. Chemical Fractionation and in Vitro Biological Screening. *Environmental Science & Technology* 32 (11), S. 1549-1558.

Dingermann, T. (2006): Demographische Entwicklung und Heilmittelverbrauch. In: Frimmel, F. H., Müller, M. B. (Hrsg.): Heil-Lasten. Arzneimittelrückstände in Gewässern. Berlin: Springer, S. 3-28.

Doyle, C. J., Lim, R. P. (2002): The effect of 17 β -estradiol on the gonopodial development and sexual activity of *Gambusia holbrooki*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 21 (12), S. 2719-2724.

EMA (European Medicines Agency) (2006): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. London: EMA.
EMA/CHMP/SWP/4447/00.

EMA (1997): Note for Guidance: Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-Containing and Immunological Products. London: EMA. EMA/CVMP/055/96.

EMA (o. J.): International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products (VICH). London: EMA.
<http://www.ema.eu.int/htms/vet/vich/vichfin.htm> (02.03.2007).

FEDESA (Fédération Européenne de la Santé Animale) (2001): Antibiotic Use in Farm Animals Does Not Threaten Human Health, A New Study Suggests. Brüssel: FEDESA.
<http://www.simv.org/Communiqués/2001/Visby.pdf>.

Fent, K., Weston, A. A., Caminada, D. (2006): Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 76 (2), S. 122-159.

Ferrari, B., Paxeus, N., Lo, G. R., Pollio, A., Garric, J. (2003): Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 55 (3), S. 359-370.

Froehner, K., Backhaus, T., Grimme, L. H. (2000): Bioassays with *Vibrio fischeri* for the assessment of delayed toxicity. *Chemosphere* 40 (8), S. 821-828.

Fuhrmann, P. (2006): Konsequenzen für das Land Baden-Württemberg. In: Umweltministerium Baden-Württemberg (Hrsg.): Dokumentation zum Kongress "Arzneimittel - Spurenschadstoffe im Wasserkreislauf und Boden" am 17. Mai 2006 in Stuttgart. Stuttgart: Umweltministerium Baden-Württemberg, S. 104-110.

Giger, W., Alder, A. C., Golet, E. M., Kohler, H.-P., McArdell, C. S., Molnar, E., Thi, N. A. P., Siegrist, H. (2003): Antibiotikaspuren auf dem Weg von Spital- und Gemeindeabwasser in die Fließgewässer: Umweltanalytische Untersuchungen über Einträge und Verhalten. In: Track, T., Kreysa, G. (Hrsg.): Spurenstoffe in Gewässern. Weinheim: Wiley-VCH, S. 21-33.

Golet, E. M., Strehler, A., Alder, A. C., Giger, W. (2002): Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction. *Analytical Chemistry* 74 (21), S. 5455-5462.

Green, R. E., Newton, I., Shultz, S., Cunningham, A. A., Gilbert, M., Pain, D. J., Prakash, V. (2004): Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent. *Journal of Applied Ecology* 41 (5), S. 793-800.

Grote, M., Schwake-Anduschus, C., Stevens, H., Michel, R., Betsche, T., Freitag, M. (2006): Antibiotika-Aufnahme von Nutzpflanzen aus Gülle-gedüngten Böden: Ergebnisse eines Modellversuches. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* 1 (1), S. 38-50.

Hamscher, G., Pawelzick, H. T., Höper, H., Nau, H. (2004): Antibiotics in Soil: Routes of Entry, Environmental Concentrations, Fate and Possible Effects. In: Kümmerer, K. (Hrsg.): *Pharmaceuticals in the Environment*. Berlin: Springer, S. 139-147.

Hanisch, B., Abbas, B., Kratz, W., Schüürmann, G. (2004): Humanarzneimittel im aquatischen Ökosystem - Bewertungsansatz zur Abschätzung des ökotoxikologischen Risikos von Arzneimittelrückständen. *Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung* 16 (4), S. 223-238.

Harries, J. E., Sheahan, D. A., Jobling, S., Matthiessen, P., Neall, P., Routledge, E. J., Rycroft, R., Sumpter, J. P., Tyler, T. (1996): A survey of estrogenic activity in United Kingdom inland waters. *Environmental Toxicology and Chemistry* 15 (11), S. 1993-2002.

Heberer, T. (2006): Verhalten von Arzneimittelrückständen bei der Abwasserreinigung. In: Frimmel, F. H., Müller, M. B. (Hrsg.): *Heil-Lasten. Arzneimittelrückstände in Gewässern*. Berlin: Springer, S. 175-205.

Heberer, T., Feldmann, D. (2005): Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents - modeling versus measurements. *Journal of Hazardous Materials* 122 (3), S. 211-218.

Heberer, T. H., Feldmann, D. (2004): Removal of Pharmaceutical Residues from Contaminated Raw Water Sources by Membrane Filtration. In: Kümmerer, K. (Hrsg.): *Pharmaceuticals in the Environment*. Berlin: Springer, S. 391-410.

- Heberer, T. H., Dünnbier, U., Reilich, C. H., Stan, H.-J. (1997): Detection of drugs and drug metabolites in ground water samples of a drinking water treatment plant. *Fresenius Environmental Bulletin* 6, S. 438-443.
- Hektoen, H., Berge, J. A., Hormazabal, V., Yndestad, M. (1995): Persistence of antibacterial agents in marine sediments. *Aquaculture* 133 (3-4), S. 175-184.
- Hickmann, H. (2006): Bewertungskonzept für Tierarzneimittel. In: Bayerisches Landsamt für Umwelt (Hrsg.): Tierarzneimittel in der Umwelt. 58. Fachtagung. Augsburg: LfU, S. 24.
- Huschek, G., Kregel, D. (2003): Mengenermittlung und Systematisierung von Arzneimittelwirkstoffen im Rahmen der Umweltprüfung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß § 28 AMG. Potsdam: Institut für Umweltschutz und Qualitätssicherung Dr. Kregel GmbH.
- Irmer, H., Stock, H.-D., Reupert, R., Hembrock-Heger, A. (2006): Arzneimittelrückstände und Gewässerschutz. In: Frimmel, F. H., Müller, M. B. (Hrsg.): Heil-Lasten: Arzneimittelrückstände in Gewässern. Berlin: Springer, S. 155-174.
- ISOE (Institut für sozial-ökologische Forschung) (2006): Medikamentenentsorgung in deutschen Haushalten. Pressemitteilung. Frankfurt a. M.: ISOE. <http://www.isoe.de/oeffnen/presse/pressemitf.htm> (27.11.2006).
- IVH (Industrieverband Heimtierbedarf) (2006): Heimtierhaltung. Bremen: IVH. <http://www.ivh-online.de> (20.03.2006).
- Jensen, V. F., Neimann, J., Hammerum, A. M., Molbak, K., Wegener, H. C. (2004): Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? An unbiased review? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 54 (1), S. 274-275.
- Jensen, J., Krogh, P. H., Sverdrup, L. E. (2003): Effects of the antibacterial agents tiamulin, olanquinox and metronidazole and the anthelmintic ivermectin on the soil invertebrate species *Folsomia fimetaria* (Collembola) and *Enchytraeus crypticus* (Enchytraeidae). *Chemosphere* 50 (3), S. 437-443.
- Jobling, S., Sheahan, D., Osborne, J. A., Matthiessen, M., Sumpter, J. P. (1996): Inhibition of testicular growth in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to estrogenic alkylphenolic chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry* 15 (2), S. 194-202.
- Jung, M. (2005): Rückgabe von Altarzneimitteln über die Apotheke. In: Umweltbundesamt (Hrsg.): Arzneimittel in der Umwelt - Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt. Dessau: Umweltbundesamt. UBA-Texte 29/05, S. 245-248.
- Karp, B. E., Engberg, J. (2004): Comment on: Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 54 (1), S. 273-274.
- Kern, K. (2004): Umweltauswirkungen von Arzneimitteln - Bestandsaufnahme und Reformbedarf. Leipzig: UFZ. UFZ-Diskussionspapiere 5/2004. http://www.ufz.de/data/Disk_Papiere_2004-051644.pdf (13.03.2006).
- Kiffmeyer, T., Türk, J., Becker, B., Kabasci, S. (2004): Entwicklung eines Verfahrens zur oxidativen Behandlung von Krankenhausabwasser-Teilströmen - insbesondere zur

- Eliminierung von Zytostatika im Abwasser. Duisburg: Institut für Energie- und Umwelttechnik. <http://www.veu.de/13147-Dateien/Abschlussbericht.pdf> (20.03.2006).
- Kjeldsen, N. (2002): Producing Pork Without Antibiotic Growth Promoters: The Danish Experience. *Advances in Pork Production* 13, S. 107-115.
- Knoll Pharmaceuticals, BASF (1995): Pharmaceutical safety data sheet (Issue/Revision 06/04/94). Nottingham: Knoll Pharmaceuticals.
- Kopf, W. (1997): Wirkung endokriner Stoffe in Biotests mit Wasserorganismen. *Münchener Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie* 50, S. 82-101.
- Koschorreck, J. (2005): Die Notwendigkeit einer umfassenden Umweltbewertung von Tierarzneimitteln. In: Umweltbundesamt (Hrsg.): *Arzneimittel in der Umwelt - Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt*. Dessau: UBA. UBA-Texte 29/05, S. 229-244.
- KTBL (Kuratorium für Technik und Bauwesen in der Landwirtschaft) (Hrsg.) (2005): *Schwermetalle und Tierarzneimittel in Wirtschaftsdüngern*. Darmstadt: KTBL. KTBL-Schrift 435.
- Kumar, K., Gupta, S. C., Baidoo, S. K., Chander, Y., Rosen, C. J. (2005): Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure. *Journal of Environment Quality* 34 (6), S. 2082-2085.
- Kümmerer, K. (2004a): Emissions from Medical Care Units. In: Kümmerer, K. (Hrsg.): *Pharmaceuticals in the environment*. Berlin: Springer, S. 27-44.
- Kümmerer, K. (2004b): Resistance in the environment. In: Kümmerer, K. (Hrsg.): *Pharmaceuticals in the Environment*. Berlin: Springer, S. 232-231.
- Kümmerer, K., Henninger, A. (2003): Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluents. *Clinical Microbiological Infection* 9 (12), S. 1203-1214.
- Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., Mersch-Sundermann, V. (2000): Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere* 40 (7), S. 701-710.
- LAGA (Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Abfall) (2002): Richtlinie über die ordnungsgemäße Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitsdienstes. LAGA. http://www.laga-online.de/mitteilungen/docs/RL_Gesundheitsdienst_09_02.pdf (15.11.2006).
- Lanzky, P. F., Halling-Sorensen, B. (1997): The toxic effect of the antibiotic metronidazole on aquatic organisms. *Chemosphere* 35 (11), S. 2553-2561.
- LfW (Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft) (2004): *Arzneimittel in der Umwelt*. München: LfW. Materialien 114.
- LfW (o. J.): *Umwelthormone: eine Bedrohung für Fische und Amphibien?* München: LfW. <http://www.bayern.de/lfw/technik/gewaesseroekologie/serv0301.htm> (05.12.2006).
- Liebig, M. (2005): *Untersuchungen zu Umweltrisikoprüfungen von Humanpharmaka und Inhaltsstoffen von Körperpflegeprodukten vor dem Hintergrund*

europäischer Bewertungskonzepte. Frankfurt am M., Johann Wolfgang Goethe-Universität, Dissertation.

Liebig, M., Moltmann, J., Knacker, T. (2006): Evaluation of Measured and Predicted Environmental Concentrations of Selected Human Pharmaceuticals and Personal Care Products. *Environmental Science and Pollution Research International* 13 (2), S. 110-119.

Lozan, J. L., Lampe, R., Matthäus, W., Rachor, E., Rumor, H., Westernhagen, H. (1996): Warnsignale aus der Ostsee. Berlin: Parey.

LUA (Landesumweltamt Brandenburg) (2002): Tierarzneimittel in der Umwelt. Erhebung von Tierarzneimittelmengen im Land Brandenburg für den Zeitraum von Juli 1998 bis Juni 1999. Potsdam: LUA. Studien und Tagungsberichte 29.

Mersmann, P. (2003): Transport- und Sorptionsverhalten der Arzneimittelwirkstoffe Carbamazepin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Propyphenazon in der wassergesättigten und -ungesättigten Zone. Berlin, Technische Universität, Institut für Angewandte Geowissenschaften, Dissertation.

Ministerium für Umwelt und Verkehr Baden-Württemberg (2002): Klärschlamm Entsorgung. Stuttgart: Ministerium für Umwelt und Verkehr. <http://www.umweltministerium.baden-wuerttemberg.de/servlet/is/3162/?highlight=klaerschlamm> (11.10.2006).

MPA (Medical Products Agency) (2004): Environmental effects of pharmaceuticals, cosmetics and hygiene products. Uppsala: MPA. <http://www.noharm.org/details.cfm?type=document&ID=1035> (19.09.2006).

MUNLV NRW (Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen) (2004): Abfälle aus Kläranlagen in Nordrhein-Westfalen. Teil D: Organische Schadstoffe in Klärschlämmen aus der kommunalen Abwasserbehandlung. Düsseldorf: MUNLV NRW.

Nash, J. P., Kime, D. E., Ven, L. T. M. v. d., Wester, P. W., Brion, F., Maack, G., Stahlschmidt-Allner, P., Tyler, C. R. (2004): Long-term exposure to environmental concentrations of the pharmaceuticals ethynylestradiol causes reproductive failure in fish. *Environmental Health Perspectives* 112 (17), S. 1725-1733.

Naturland - Verband für ökologischen Landbau e.V. (2006): Naturland Richtlinien Erzeugung. Gräfelfing. http://www.naturland.de/frame_defs/framedef.html (01.12.2006).

Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A., Shivaprasad, H. L., Ahmed, S., Chaudry, M. J., Arshad, M., Mahmood, S., All, A., Khan, A. A. (2004): Doclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427 (6975), S. 630-633.

Pawlowski, S., Riley, G., Ternes, T., Bonerz, M., Tyler, C. R., Braunbeck, T. (2003): Östrogene Einflüsse von kommunalen Kläranlagenabwasser auf Dickkopflritzen (*Pimephales promelas*) und Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*). Vortrag, 8. Jahrestagung der SETAC-GLB, "New Blood in Ecotoxicology", 21.-24.09.2003, Heidelberg.

- Pomati, F., Netting, A. G., Calamari, D., Neilan, B. A. (2004): Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. *Aquatic Toxicology* 67 (4), S. 387-396.
- Ranney, R. E. (1977): Comparative metabolism of 17 α -ethinylsteroids used in oral contraceptives. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 3 (1-2), S. 139-166.
- Rönnefahrt, I., Koschorreck, M., Kolossa-Gehring, M. (2002): Arzneimittel in der Umwelt. Teil 2: Rechtliche Aspekte und Bewertungskonzepte. *Mitteilungen der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie* 8 (4), S. 6-9.
- Rosenkranz, B., Assman, T. (2005): Koprobiote in Weidelandschaften: in Bio-Test für Nicht-Zielorganismen von Anthelminthika. Vortrag, 10. Jahrestagung der SETAC-GLB, Prozesse verstehen - Risiken bewerten, 28.-30.09.2005, Basel.
- Samuelsen, O. B., Torsvik, V., Ervik, A. (1992): Long-range changes in oxytetracycline concentration and bacterial resistance toward oxytetracycline in a fish farm sediment after medication. *The Science of the Total Environment* 114, S. 25-36.
- Schäfers, C. (2003): Auswirkungen von Arzneimitteln und endokrin wirksamen Substanzen auf die aquatische Lebensgemeinschaft. In: Track, T., Kreysa, G. (Hrsg.): *Spurenstoffe in Gewässern*. Weinheim: Wiley-VCH, S. 47-60.
- Schneider, C., Kuch, B., Braun, M., Metzger, J. W. (2005): Auftreten von Arzneimitteln in Sickerwässern baden-württembergischer Deponien. In: Forschungs- und Entwicklungsinstitut für Industrie- und Siedlungswasserwirtschaft sowie Abfallwirtschaft e.V. Stuttgart (Hrsg.): *Organische Spurenstoffe in der Umwelt - Vorkommen, Vermeidung und Eliminierungsstrategien*. 4. Hydrochemisches und Hydrobiologisches Kolloquium am 07. April 2005. München: Oldenbourg. *Stuttgarter Bericht zur Siedlungswasserwirtschaft* 182, S. 90-119.
- Schneider, M. (2004): Aktuelle Studie: Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln. Vortrag, UBA-Symposium - Arzneimittel in der Umwelt, 29./30.09.2004, Berlin.
- Schrader, C., Krampe, J., Rott, U., Kuch, B., Metzger, J. W. (2006): Untersuchungen und Optimierung der Abwasserreinigung zur Eliminierung von organischen Spurenstoffen unter verfahrenstechnischen und ökonomischen Aspekten. Modul 3 und Modul 4. Abschlussbericht. Stuttgart: Universität Stuttgart, Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft.
- Schulte-Oehlmann, U., Oetken, M., Bachmann, J., Oehlmann, J. (2004): Effects of Ethinylestradiol and Methyltestosterone in Prosobranch Snail. In: Kümmerer, K. (Hrsg.): *Pharmaceuticals in the Environment*. Berlin: Springer, S. 233-247.
- Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Wintermayr, H., Negele, R. D. (2004): Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology* 68 (2), S. 141-150.
- Schwartz, T., Volkmann, H., Obst, U. (2003): Antibiotikaresistenzen in Abwasser, Oberflächenwasser und Trinkwasser. In: Track, T., Kreysa, G. (Hrsg.): *Spurenstoffe in Gewässern*. Weinheim: Wiley-VCH, S. 123-132.
- Schweinfurth, H., Länge, R., Miklautz, H., Schauer, G. (1997): Umweltverhalten und aquatische Toxizität von Ethinylestradiol. *Münchener Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie* 50, S. 39-54.

- Siligato, S., Buchberger, W., Himmelsbach, M., Licek, E., Schay, G., Weismann, T. (2004): Fischzuchtanstalten als mögliche Eintragspfade für das Antibiotikum Oxytetracyclin in Fließgewässer. In: Fichtner, D., Bergmann, S. M. (Hrsg.): Gesunde Fische in der Aquakultur. Greifswald: FLI, S. 301-306.
- Smith, D. L., Dushoff, J., Morris, J. G. (2005): Agricultural Antibiotics and Human Health. *PLoS Medicine* 2 (8), S. e232.
- Sohoni, P., Tyler, C. R., Hurd, K., Caunter, I., Hetheridge, M., Williams, T., Woods, C., Evans, M., Toy, R., Gargas, M., Sumpter, J. P. (2001): Reproductive Effects of Long-Term Exposure to Bisphenol A in the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). *Environmental Science & Technology* 35 (14), S. 2917-2925.
- Sommer, C., Bibby, B. M. (2002): The influence of veterinary medicines on the decomposition of dung organic matter in soil. *European Journal of Soil Biology* 38, S. 155-159.
- Sommer, C., Steffansen, B. O., Gronvold, J., Vagn-Jensen, K.-M., Jespersen, J. B., Springborg, J., Nansen, P. (1992): Ivermectin excreted in cattle dung after subcutaneous injection or pour-on treatment: concentrations and impact on dung fauna. *Bulletin of Entomological Research* 82 (2), S. 257-264.
- SRU (Sachverständigenrat für Umweltfragen) (2004): Umweltgutachten 2004 - Umweltpolitische Handlungsfähigkeit sichern. Baden-Baden: Nomos.
- SRU (2002): Umweltgutachten 2002. Für eine neue Vorreiterrolle. Stuttgart: Metzler-Poeschel.
- Stan, H.-J., Heberer, T., Linkerhägner, M. (1994): Vorkommen von Clofibrinsäure im aquatischen System - Führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser? *Vom Wasser* 83, S. 57-68.
- Stan, H.-J., Linkerhägner, M. (1992): Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methylpropionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie. *Vom Wasser* 79, S. 85-88.
- Stanislawski, J. (1979): Communities of organisms during treatment of sewage containing antibiotics. *Polish Archives of Hydrobiology* 26, S. 221-229.
- Statistisches Bundesamt (2005a): Behandlung und Beseitigung von Siedlungsabfällen. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. <http://www.destatis.de/basis/d/umw/umwtab4.php> (19.04.2006).
- Statistisches Bundesamt (2005b): Viehbestand. Betriebe mit Pferden bzw. Geflügel sowie Pferde- und Geflügelbestand. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. <http://www.destatis.de/basis/d/forst/forsttab31.php> (12.12.2005).
- Stock, H.-D., Reupert, R. R. (2006): Arzneimittelrückstände im Abwasser: Was gelangt in die Gewässer? In: Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen (Hrsg.): Jahresbericht 2005. Essen: LUA NRW, S. 17-26.
- Stroh, K. (2005): Fachinformation "Umwelt und Gesundheit". Antibiotika und Antibiotika-Resistenzen in Lebensmitteln und Umwelt. Augsburg: Bayerisches Landesamt für Umweltschutz. <http://www.bayern.de/lfu/umwberat/index.html> (01.03.2006).

- Svendsen, T. S., Hansen, P. E., Sommer, C., Martinussen, T., Grønvold, J., Holter, P. (2005): Life history characteristics of *Lumbricus terrestris* and effects of the veterinary antiparasitic compounds ivermectin and fenbendazole. *Soil Biology and Biochemistry* 37 (5), S. 927-936.
- Svendsen, T. S., Grønvold, J., Holter, P., Sommer, C. (2003): Field effects of ivermectin and fenbendazole on earthworm populations and the disappearance of dung pats from bolus-treated cattle. *Applied Soil Ecology* 24 (3), S. 207-218.
- Ternes, T. A. (2004): Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse. Koblenz: Bundesanstalt für Gewässerkunde. <http://poseidon.bafg.de/servlet/is/2888/> (16.11.2006).
- Ternes, T. A. (2001a): Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends in Analytical Chemistry* 20 (8), S. 419-434.
- Ternes, T. A. (2001b): Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment. In: Daughton, C. G., Jones-Lepp, T. L. (Hrsg.): *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment - Scientific and Regulatory Issues*. Washington, DC: American Chemical Society. ACS Symposium Series 791, S. 39-54.
- Ternes, T. A., Herrmann, N., Bonerz, M., Knacker, T., Siegrist, H., Joss, A. (2004): A rapid method to measure the solid-water distribution coefficient (K_d) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge. *Water Research* 38 (19), S. 4075-4084.
- Ternes, T. A., Stumpf, M., Mueller, J., Haberer, K., Wilken, R. D., Servos, M. (1999): Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants - I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. *Science of the Total Environment* 225 (1-2), S. 81-90.
- Teuber, M. (2000): *Antibiotikaresistenzen - Ausbreitung und Konsequenzen*. München: vdbiol. http://www.vdbiol.de/content/e3/e132/e1548/index_ger.html (01.03.2006).
- Thiele-Bruhn, S. (2004): *Einträge, Verbleib und Wirkung pharmazeutischer Antibiotika in landwirtschaftlich genutzten Böden*. Rostock, Universität, Agrar- und Umweltwissenschaftliche Fakultät, Habilitationsschrift.
- Thiele-Bruhn, S., Beck, I.-C. (2005): Effects of sulfonamide and tetracyclin antibiotics on soil microbial activity and microbial biomass. *Chemosphere* 59 (4), S. 457-465.
- Thiele-Bruhn, S., Mogk, A., Freitag, D. (2003): Einsatz von Tierarzneimitteln zur Anwendung bei landwirtschaftlichen Nutztieren in Mecklenburg-Vorpommern. *Berichte über Landwirtschaft* 81 (3), S. 374-391.
- Tremblay, L., Kraak, G. v. d. (1999): Comparison between the effects of the phytosterol β -sitosterol and pulp and paper mill effluents on sexually immature rainbow trout. *Environmental Toxicology and Chemistry* 18 (2), S. 329-336.
- TU Berlin (o. J.): DFG - Tierarzneimittel - Projekt. Berlin: Institut für Ökologie. <http://www.tu-berlin.de/fak6/Bodenkunde/Arzneimittel.htm> (08.05.2006).
- UBA (Umweltbundesamt) (2006): *Umweltdaten Deutschland online*. Einträge von Schadstoffen durch Klärschlämme in landwirtschaftlich oder gärtnerisch genutzte

Böden. <http://www.env-it.de/umweltdaten/public/theme.do?nodeIdent=2682> (20.04.2006).

UBA (2005): Jahresbericht 2004. Berlin: UBA.

Ungemach, F. R. (2000): Figures on quantities of antibacterials used for different purposes in the EU countries and interpretation. *Acta Veterinaria Scandinavica, Supplementum 93*, S. 89-97.

Unicomb, L. E., Ferguson, J., Stafford, R. J., Ashbolt, R., Kirk, M. D., Becker, N. G., Patel, M. S., Gilbert, G. L., Valcanis, M., Mickan, L. (2006): Low-Level Fluoroquinolone Resistance among *Campylobacter jejuni* Isolates in Australia. *Clinical Infectious Diseases* 42 (10), S. 1368-1374.

Versonnen, B. J., Janssen, C. R. (2004): Xenoestrogenic Effects of Ethinylestradiol in Zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology* 19 (3), S. 198-206.

Webb, S. (2004): A data-based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals I - Collation of available ecotoxicity data. In: Kümmerer, K. (Hrsg.): *Pharmaceuticals in the Environment*. Berlin: Springer, S. 317-342.

Webb, S., Ternes, T., Gibert, M., Olejniczak, K. (2003): Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicology Letters* 142 (3), S. 157-167.

Weigel, S. (2003): Occurrence, distribution and fate of pharmaceuticals and further polar contaminants in the marine environment. Hamburg, Universität, Fachbereich Chemie, Dissertation.

Wenzel, A. (2003): Problematik endokrin wirksamer Substanzen in Gewässern in Deutschland. In: Track, T., Kreysa, G. (Hrsg.): *Spurenstoffe in Gewässern*. Weinheim: Wiley-VCH, S. 77-88.

Wheelbook, J. V. (2002): Distribution and use of veterinary drugs in Denmark. Soborg: Danish Veterinary and Food Administration. http://www.uk.foedevarestyrelsen.dk/AnimalHealth/Veterinary_drugs/forside.htm.

WHO (World Health Organization) (1998): Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO. Fact Sheet 194. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> (20.09.2006).

Winckler, C., Engels, H., Hund-Rinke, K., Luckow, T., Simon, M., Steffens, G. (2004): Verhalten von Tetrazyklinen und anderen Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden (Wirkung von Tetrazyklinen und anderen Tierarzneimitteln auf die Bodenfunktion). Berlin: Umweltbundesamt. UBA-Texte 44/04.

Wollenberger, L., Halling-Sorensen, B., Kusk, K. O. (2000): Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere* 40 (7), S. 723-730.

Zwiener, C., Frimmel, F. H. (2004): Residues of Clofibric Acid, Ibuprofen and Diclofenac in the Aquatic Environment and their Elimination in the Sewage Treatment and Drinking Water Production. In: Kümmerer, K. (Hrsg.): *Pharmaceuticals in the Environment*. Berlin: Springer, S. 121-132.

Mitglieder

Sachverständigenrat für Umweltfragen
Stand: 2007

Prof. Dr. iur. Hans-Joachim Koch (Vorsitzender)

Inhaber der Professur für Öffentliches Recht an der Universität Hamburg, Geschäftsführender Direktor des Seminars für Öffentliches Recht und Staatslehre, Geschäftsführung der Forschungsstelle Umweltrecht

Prof. Dr. rer. hort. Christina von Haaren (stellv. Vorsitzende)

Professorin am Institut für Umweltplanung der Leibniz Universität Hannover

Prof. Dr.-Ing. Martin Faulstich

Inhaber des Lehrstuhls für Technologie Biogener Rohstoffe der Technischen Universität München, Straubing; Leiter des ATZ Entwicklungszentrums für Energietechnik, Sulzbach-Rosenberg.

Prof. Dr. med. Heidi Foth

Leiterin des Instituts für Umwelttoxikologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Universitätszentrum für Umweltwissenschaften UZU

Prof. Dr. phil. Martin Jänicke

Professor für Vergleichende Analyse am Fachbereich Politische Wissenschaft der FU Berlin, Leiter der Forschungsstelle für Umweltpolitik

Prof. Dr. rer. pol. Peter Michaelis

Inhaber des Lehrstuhls für Umwelt- und Ressourcenökonomie (Volkswirtschaftslehre IV) an der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät der Universität Augsburg

Prof. Dr. phil. Konrad Ott

Inhaber der Professur für Umweltethik / Praktische Philosophie mit dem Schwerpunkt Angewandte Ethik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Sachverständigenrat für Umweltfragen

Geschäftsstelle	Telefon: (030) 26 36 96-0
Reichpietschufer 60, 7.OG.	Fax: (030) 26 36 96-109
10785 Berlin	E-Mail: sru-info@uba.de
	Internet: www.umweltrat.de

Diese Stellungnahme ist im Internet abrufbar oder über die Geschäftsstelle zu beziehen. © SRU, 2007 ISSN 1612-2968